FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1965

THÈSE

N° 587

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Pierre GUYOT

né le 9 juillet 1936 à Les Cars (Haute-Vienne)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

ET

GROSSESSE

Président : Monsieur LEPAGE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1965

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Pierre GUYOT

né le 9 juillet 1936 à Les Cars (Haute-Vienne)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

ET

GROSSESSE

Président : Monsieur LEPAGE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Broussais	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
Médecine	LAMBLING (A.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)
Médecine	PERRAULT (M.)
Médecine	SIGUIER (F.)
Médecine	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bacteriologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (R.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch. TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Conseiller administratif . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534924_0018

A MA FEMME

A MA FILLE

A TOUTE MA FAMILLE

A Monsieur le Professeur L E P A G E

Professeur de Physiologie et de Pathologie obstétricales à la Faculté de Médecine de Paris.

Chef de service de la Maternité Pinard.

qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

A notre Maître Monsieur le Docteur J A M A I N

Professeur au Collège de Médecine

Chef de service de la Maternité de l'Hôpital Bichat

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse,

en témoignage de notre profonde reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a donné dans son service.

A Monsieur le Docteur P E S T E L

Médecin Chef de Service des Hôpitaux de Paris

qui a bien voulu nous guider dans l'élaboration de ce travail,

en remerciement pour la sollicitude et les judicieux conseils qu'il nous a toujours prodigués.

A tous nos Maitres d'Externat

et

A nos professeurs de Faculté

en remerciement de leur enseignement.

I N T R O D U C T I O N

Nous avons récemment observé, dans le service de notre maître, Monsieur de Docteur Jamain, une poussée de porphyrie aiguë intermittante chez une femme enceinte de six mois.

De nombreux problèmes diagnostiques et surtout thérapeutiques nous ont été posés par cette malade .

Aussi, malgré la relative rareté de la porphyrie aiguë intermittente, qui rend bien compte du caractère exceptionnel d'une telle association, avons-nous essayé de dégager le retentissement que peuvent avoir l'une sur l'autre cette forme de prophyrie et la grossesse.

Nous avons retrouvé environ 70 cas similaires dans la littérature. Nous avons pu ainsi déterminer les principales conséquences de cette association, avec quelques réserves il est vrai, car les conclusions des différents rapporteurs sont parfois contradictoires et plusieurs problèmes restent en suspens.

Nous diviserons notre travail en deux parties :

Dans la première partie, après un bref rappel historique des porphyries, nous étudierons :

- la nature chimique et la biosynthèse des porphyrines.
- la classification des porphyries et l'étude des différentes formes dans leurs aspects cliniques, pathogéniques et thérapeutiques, en insistant sur la porphyrie aiguë intermittante sur laquelle est centrée notre propos.

Dans la deuxième partie, nous rapporterons notre observation, puis nous discuterons les problèmes posés par l'association porphyrie aiguë et grossesse, à la lumière de cette observation et des cas analogues que nous avons retrouvés. Ces problèmes peuvent-être étudiés en quatre châpitres :

. Problèmes diagnostiques.

. Retentissement de la grossesse sur la porphyrie.

. Retentissement de la porphyrie sur la grossesse et sur le foetus.

. Problèmes thérapeutiques enfin.

oOo

HISTORIQUE

L'histoire des porphyries commence au milieu du siècle dernier.

C'est en 1841, en effet que Scherer obtient en faisant agir l'acide sulfurique sur du sang une substance rouge pourpre, fluorescente, à laquelle Hoppe-Seyler donne bientôt le nom d'hématoporphyrine, produit de laboratoire, non physiologique.

Schultz et Baumstark rapportent en 1874 une observation qui parait bien être une porphyrie congénitale.

Stokvis en 1889 rapporte le cas d'une malade qui présenta des urines rouges après avoir absorbé du sulfonal. Il pense que la substance colorante des urines est voisine de l'hématoporphyrine.

Rauking et Pardington en 1890 puis Campbell quelques années plus tard rapportent les observations de malades qui présentaient des manifestations douloureuses abdominales, des troubles neuro-psychiques associées à l'émission d'urines rouges.

Mac Call Auderson note à la même époque la coloration rouge des urines chez deux frères atteints d'hyroa vacciniforme de Bazin.

Garrod, dès 1892 étudie les conditions d'apparition des porphyrines dans les urines et pense que les porphyries sont liées à un trouble du métabolisme de ces pigments.

Saillet, en 1896 extrait des urines un pigment qui parait être la coproporphyrine .

Les observations vont alors se multiplier : Barker et Estes précisent la forme abdominale de la porphyrie aiguë et envisagent son caratère familial. Bostroem étudie plus particulièrement la forme nerveuse. Courcoux, Lhermitte et Boulanger-Pilet rapportent le premier cas français de la forme aiguë en 1929.

Maase en 1924, puis Weiss en 1925 sont les premiers à attirer l'attention sur l'association porphyrie et grossesse.

Mais trois auteurs surtout vont attacher leur nom à l'étude des porphyries dans les 40 premières années de ce siècle : Günther, Hans Fischer et Waldenström :

Günther isole la forme congénitale qui porte son nom et propose une classification.

Hans Fischer fait une remarquable étude biochimique des porphyrines.

Waldenström, qui rapporte plus de 100 cas, distingue la porphyrie aiguë avec ses différents aspects cliniques,la porphyrie congénitale et la porphyrie cutanée tardive. Il fait une étude génétique très complète et souligne l'intérêt de l'uroporphyrinurie.

Mais de nombreux autres auteurs devaient par la suite compléter et préciser ces données : Schwartz et Watson aux Etats-Unis, Rimington en Angleterre, Dean et Barnes en Afrique du Sud, etc... En France, il faut souligner plus particulièrement les travaux de Lapresle, sous l'impulsion de Garcin, sur les prophyries aiguës, ceux de Bolgert,Canivet et Le Sourd sur les porphyries cutanées, et les remarquables études de Bénard, Gadjos et Mme Gadjos-Török.

Quant à l'association porphyrie aiguë et grossesse, elle a été plus particulièrement étudiée par Tricomi et Baum, Neilson D.R. et Neilson R.P., et Von Epple.

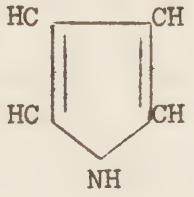
oOo

NATURE CHIMIQUE, BIOSYNTHESE ET PRINCIPALES PROPRIETES PHYSIQUES DES PORPHYRINES

NATURE CHIMIQUE :

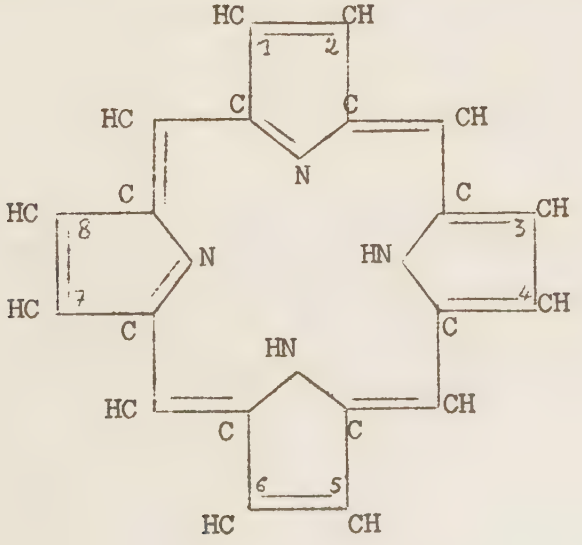
Les porphyrines sont très répandues dans la nature, sous forme de combinaisons métalliques. Dans le règne végétal, elles entrent à l'état de composé magnésien dans la constitution de la chlorophylle et des phycobilines. Dans le règne animal, c'est un composé ferrugineux de ces pigments qui constitue le groupement prosthétique de l'hémoglobine, de la myoglobine, des cytochromes, des catalases et des peroxydases.

Leur structure chimique repose sur un noyau fondamental, le pyrrol :



Les porphyrines résultent de la réunion de quatre noyaux pyrroliques par quatre ponts méthiniques = CH -

Le premier élément tétrapyrrolique ou porphine répond à la formule suivante :



En fait cette porphine n'existe pas à l'état naturel et dans les pigments rencontrés chez les êtres vivants, aux atomes d'hydrogènes, en 1, 2, 3, ... sont substitués des chaines latérales plus complexes :

groupement méthyl CH_3

" éthyl $CH_2 - CH_3$

" vinyl $CH - CH_2$

" acétyl $CH_2 - COOH$

" propionyl $CH_2 - CH_2 - COOH$,

ces deux derniers possédant le groupement carboxyle COOH.

Les porphyrines que l'on trouve in vivo sont bi ou tri-substituées. On conçoit le grand nombre d'isomères possibles selon la position des chaines latérales lors de la condensation des noyaux pyrrol : quatre isomères pour les pigments bisunstitués, mais seuls les isomères I et III sont des composés naturels (une chaine latérale en 1, 3, 5, 7 et l'autre en 2, 4, 6, 8 dans le type I; une chaine latérale en 1, 3, 5, 8, l'autre en 2, 4, 6, 7 dans le type III).

Les porphyrines tri-substituées naturelles dérivent du type III précèdent par modification de la chaine latérale en 2 et 4. Seuls par conséquants les dérivés tri-substitués III9 existent chez l'homme malgré la possibilité théorique de quinze isomères.

Il nous sera ainsi facile de comprendre la structure chimique des porphyrines rencontrées dans l'espèce humaine :

<u>uroporphyrines I et III</u> : porphyrines bisubstituées par une chaine acétyl et une chaine propionyl, donc octocarboxylées.

Les uroporphyrines ne sont excrétées qu'en quantité infime dans les urines de l'homme normal.

<u>coproporphyrines I et III</u> : porphyrines bisubstituées oar deux groupes fonctionnels méthyl et propionyl, donc tétracarboxylées.

C'est un pigment physiologique rencontré dans les urines (50 à 150 γ par 24 h.), la bile, les matières fécales, les globules rouges, la moelle osseuse .

La protoporphyrine III_9 : est tri-substituée par trois chaines latérales, méthyl, vinyl, propionyl, elle est donc bicarboxylée.

Chez l'homme, à l'état physiologique, on la rencontre dans la bile, les matières fécales, les globules rouges, et à l'état de traces dans le foie, la rate, la moelle osseuse, mais jamais on ne la retrouve dans les urines.

Combinée au fer, cette protoporphyrine constitue le groupement prosthétique de l'hémoglobine, de la myoglobine, des catalases, cytochromes et peroxydases.

Notons que l'on rencontre également dans les matières fécales la deutéroporphyrine III_9 qui provient de la digestion du sang. Sa formule diffère de celle de la peotoporphyrine par remplacement des deux radicaux vinyl par deux atomes d'hydrogène.

Telle est donc brièvement résumée la structure chimique des porphyrines. La biosynthèse de ces pigments dont nous allons maintenant esquisser les grandes lignes nous permettra de la complèter par l'étude des précurseurs de ces corps. D'autres éléments structuraux interviendront également : les porphyrinogènes dont dérivent les porphyrines par simple oxydation.

BIOSYNTHESE DES PORPHYRINES :

A l'origine de cette porphyrinogenèse se trouvent deux corps très simples, le glycocolle et l'acide succinique.

L'acide succinique est lui-même formé à partir de l'acide acétique dans le cadre du cycle tricarboxylique de Krebs.

L'acide succinique, activé par le co-enzyme A, et le glycocolle, activé par le phosphate de pyridoxal se combinent pour constituer l'acide δ amino-lévulinique (après d'ailleurs une étape intermédiaire : acide α amino β-céto adipique). Cette réaction est catalysée par un enzyme spécifique, l'acide δ amino-lévulinique synthétase, liée aux mitochondries.

La condensation de deux molécules d'acide δ amino-lévulinique aboutit au porphobilinogène, premier élément à posséder le noyau pyrrol fondamental. L'enzyme responsable de cette condensation est une déhydrase qui renferme du cuivre. Elle est liée à la phase cellulaire aqueuse.

Acide δ amino lévulinique et porphobilinogène sont normalement excrétés dans les urines (2 à 3 mg par 24 h. pour le premier, 1 à 2 mg par 24 h. pour le second).

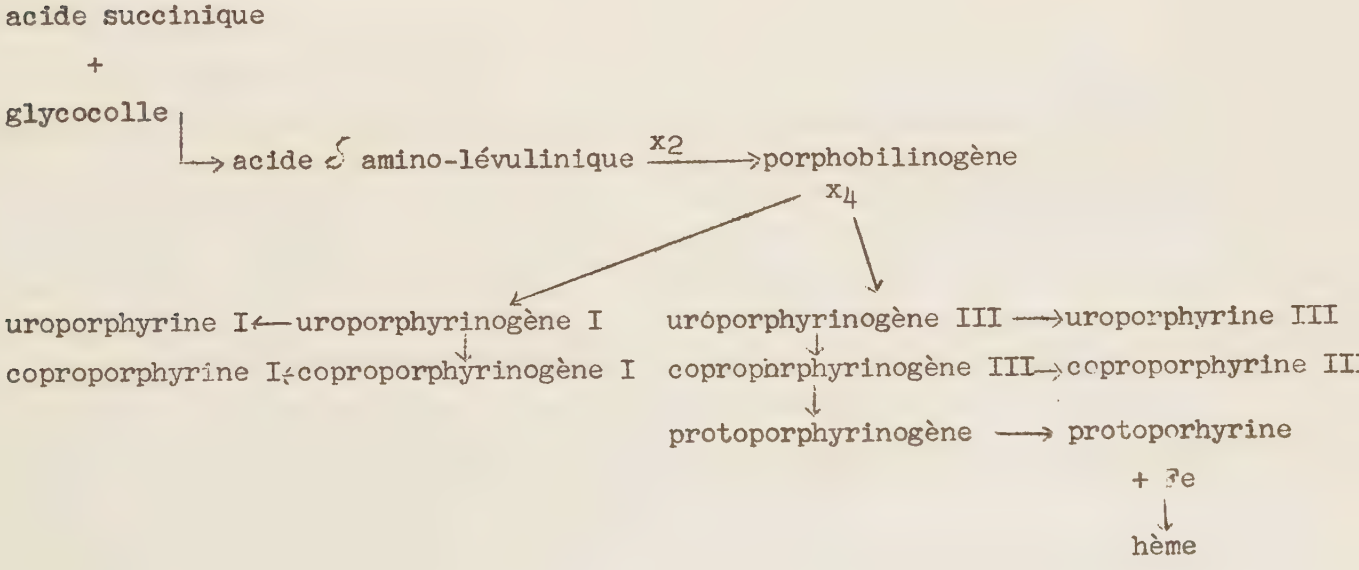
Quatre molécules de porphobilinogène vont se grouper pour constituer les premiers corps tétrapyrroliques ; les uroporphyrinogènes dont il existe deux isomères naturels I et III. Cette réaction dépend d'une porphobilinogène-désaminase, dissoute dans la phase aqueuse protoplasmique, mais intervient également une isomérase qui oriente à l'état physiologique la réaction vers le type III.

La destinée de ces urophophyrinogènes est double : par oxydation, ils donnent naissance aux uroporphyrines I et III; par décarboxylation, ils aboutissent aux coproporphyrinogènes I et III. La décarboxylase spécifique qui intervient est liée à la phase cellulaire aqueuse.

Ces coproporphyrinogènes I et III peuvent être oxydés en coproporphyrines correspondantes. De plus, le coproporphyrinogène III - et à l'état naturel uniquement le III - par une nouvelle décarboxylation suivie d'oxydation est transformé en protoporphyrinogène. L'enzyme responsable de cette réaction est une coproporphyrinogène-oxydase, liée aux mitochondries.

Ce protoporphyrinogène est ensuite oxydé en protoporphyrine qui, sous l'action d'une hème - synthétase fixe un atome de fer pour devenir le groupement prosthétique de l'hémoglobine, de la myoglobine...

Nous résumons cette synthèse dans le tableau suivant :



Cette porphyrinigenèse qui met donc en jeu des phénomènes enzymatiques complexes peut s'effectuer au niveau de tous les tissus, mais surtout au niveau de la moelle osseuse et du foie.

Quelques minutes seulement sont nécessaires pour que s'effectue cette synthèse.

Dans les porphyries, ce métabolisme est perturbé par des facteurs en règle génétiques, à des niveaux variables selon le type de porphyrie si bien que l'excrétion de ces pigments et de leurs précurseurs est modifiée. Nous reviendrons sur ces troubles métaboliques en étudiant chaque forme de porphyrie.

Nous terminerons ce chapitre général sur les porphyrines par l'étude de leurs principales propriétés physiques, celles qui ont une incidence pratique :

PRINCIPALES PROPRIETES PHYSIQUES DES PORPHYRINES :

Les porphyrines sont des pigments colorés , lorsque leur excrétion urinaire est suffisante, c'est à dire à l'état pathologique , les urines sont rouge-porto, parfois noirâtres. Par contre, les porphyrinogènes, ainsi que leurs précurseurs, acide amino-lévulinique et porphobilinogène sont incolores, mais le porphobilinogène se transforme en uroporphyrines à la lumière, ce qui a une double conséquence ; d'une part dans une prophyrie, les urines peuvent être normales à l'émission et se colorer secondairement, d'autre part, il est nécessaire pour doser le porphobilinogène de conserver les urines à l'abri de la lumière.

Les porphyrines présentent de plus un spectre d'absorption caractéristique à deux ou quatre bandes et donnent en lumière de Wood une fluorescence rouge.

Ces pigments sont insolubles dans l'eau. Tous à l'exception des uroporphyrines sont solubles dans l'éther, en outre l'uro III est insoluble dans tous les solvants organiques, à la différence de l'uro I.

Leurs esters méthyliques possèdent un point de fusion précis, spécifique pour chaque substance, ce qui peut être une méthode d'isolement, mais il est plus précis d'utiliser les méthodes chromatographiques sur papier ou sur colonnes, ou des méthodes spectro-photométriques.

Le porphobilinogène donne une soloration rouge avec le réactif d'Erlich,

mais il est plus précis d'en effectuer la recherche par la méthode des résines échangeuses d'ions de Mauzerall et Granick, également utilisable pour la détermination des taux d'excrétion de l'acide δ amino-lévulinique.

oOo

DEFINITION ET CLASSIFICATION DES PORPHYRIES

DEFINIR ET CLASSER les porphyries en tenant compte de l'ensemble des faits cliniques et biologiques récents n'apparait plus chose facile.

Il était classique jusqu'à ces dernières années, d'opposer aux porphyrinuries secondaires symptomatiques d'affections diverses, accompagnées uniquement d'une hypercoproporphyrinurie, les porphyries proprement dites, idiopathiques, liées à un trouble primitif du métabolisme des porphyrines, accompagnées essentiellement d'uroporphyrinurie.

En fait, outre que le trouble métabolique n'est qu'un élément de l'affection (les porphyrines ne sont pas toxiques), certaines porphyries sont apparues secondaires à une cause précise : l'exemple le plus typique en est fourni par les porphyrie cutanées consécutives à l'ingestion d'hexa-chlorobenzène. De plus des porphyries non moins authentiques ont pu ne pas s'accompagner d'excrétion urinaire d'uroporphyrine, pigment qu'on retrouve d'ailleurs à l'état de traces dans les urines de l'homme normal.

La classification qui tient le mieux compte de l'ensemble de ces faits a été proposée recemment par Gadjos;

Il divise les porphyries en deux grands groupes.

- Porphyrie érythropoïétique, qui comprend :
  - . la porphyrie congénitale ou maladie de Günther.
  - . la protoporphyrie érythropoïétique.
- Porphyrie hépatique, qui se subdivise en :
  - . Porphyrie cutanée avec trois variétés :
    - idiopathique,
    - héréditaire et familiale,
    - symptomatique.
  - . porphyrie aiguë intermittente
  - . porphyries mixte ou variegata.

Naturellement, à côté de ces porphyries proprement dites, existe toujours un groupe d'affections où l'on observe une élimination en quantité importante de coproporphyrines : certaines intoxications et tout particulièrement le saturnisme, nombre d'avitaminoses, affections hépatiques, dermatologiques ou sanguines.

Nous n'envisagerons évidemment pas ce dernier groupe très disparate, totalement hors de notre propos.

Parmi les porphyries elles-mêmes, seule la forme aiguë intermittante, sur laquelle est centrée notre sujet, sera décrite en détail. Nous serons très brefs au contraire sur les autres formes, rappelées simplement pour situer la porphyrie aiguë dans ce vaste et complexe chapitre de la pathologie.

oOo

LES PORPHYRIES ERYTHROPOIETIQUES :

Appelées ainsi, en raison du siège au niveau de la moelle osseuse du trouble du métabolisme des porphyrines, les porphyries érythropoïétiques comprennent :

- la porphyrie congénitale ou maladie de Günther,
- la protoporphyrie érythropoïétique.

La porphyrie congénitale :

C'est une affection rare, à caractère familial, se transmettant selon le mode récessif. Elle commence dans l'enfance, à partir de 2 ou 3 ans, avec une nette prédilection pour le sexe masculin.

Le premier signe est souvent l'émission d'urines rouges.

Le tableau clinique est dominé par la symptomatologie cutanée :

La localisation aux parties découvertes témoigne d'une photosensibilisation. Les lésions débutent le plus souvent le lendemain d'une exposition solaires, parfois accompagnées d'un malaise général : asthénie, fébricule.

Il s'agit d'abord de macules érythémateuses se recouvrant rapidement d'une bulle qui va subir secondairement une ombilication centrale, puis se recouvrir d'une croûte, qui en tombant laisse une cicatrice déprimée et blanchâtre, parfois chéloïdienne.

Les poussées bulleuses vont se répéter et les régions atteintes finissent par prendre un aspect leuco-mélanodermique.

Il existe une atteinte constante des phanères comprenant :

- une érythrodontie des dents de lait qui présentent une fluorescence rouge en lumière de Wood.
- une coloration brunâtre des ongles.
- une hypertrichose habituelle.

De plus, il peut y avoir des lésions oculaires (kératite, iritis) que l'on voit surtout dans la forme mutilante décrite par Gay-Prieto, avec ses multiples et redoutables cicatrices, ses mutilations d'aspect lupique et dont le terme est souvent la mort.

Il n'existe ni signes abdominaux, ni signes neuro- psychiques. Accessoirement, on peut noter une discrète splénomégalie, avec une anémie hémolytique d'importance variable, parfois aussi des images de raréfaction osseuse.

L'examen des urines est l'élément primordial du diagnostic ; les urines ont une teinte rouge ou brun-foncé. La coloration anormale peut apparaître avant tout signe cutané, mais elle est surtout nette au moment de l'éruption. Parfois, on trouve seulement une fluorescence rouge en lumière de Wood. Les urines contiennent essentiellement des uroporphyrines I et des coproporphyrines, parfois de petites quantités d'uro III, mais pas de porphobilinogène.

L'évolution est essentiellement chronique avec des poussées estivales, aboutissant souvent à un état sclérodermique des doigts, à des atrophies cutanées multiples. Ces enfants sont chétifs et succombent souvent précocement lors d'une infection intercurrente. De toute manière les malades dépassent rarement l'âge moyen de la vie. A l'autopsie, le squelette est colorée en rouge-brun, et tous les tissus sont fluorecents.

La pathogénie est mal connue: les seuls faits certains sont le caractére génétique de l'affection, transmise en recessivité, entraînant au niveau de la moelle osseuse une production anormale et excessive de porphyrines de la série I dont le rôle photosensibilisateur explique les manifestations cutanées, bien que ce fait ait été longtemps discuté.

Le traitement comporte avant tout la protection contre les rayons solaires. Divers traitements ont été proposés : vitaminothérapie, corticothérapie, acide adénosine 5 monophosphorique, dont nous verrons l'intérêt dans les porphyries aiguës, splénectomie.

La protoporphyrie érythropoïétique :

D'individualisation récente, la protoporphyrie érythropoïétique se traduit par une urticaire solaire.

L'affection, également héréditaire et familiale, est toujours déclenchée par

une exposition au soleil, ce qui explique son caractère saisonnier et le siège de l'éruption aux parties découvertes.

Cette éruption urticarienne est pratiquement isolée sur le plan clinique , mais s'accompagne d'anomalies biochimiques caractéristiques, qui rendent le diagnostic facile si on pense à la possibilité de la protoporphyrie érythropoïétique.

En effet, les troubles du métabolisme des porphyrines consistent en une élévation franche du taux de la protoporphyrine érythrocytaire et fécale et en sa présence dans le plasma sanguin. De ce fait, les éléments de la lignée rouge sanguine présentent une fluorescence rouge caractéristique en lumière de Wood.

Par contre l'excrétion urinaire des porphyrines et de leurs précurseurs est strictement normale.

L'évolution est cyclique, par poussées saisonnières, mais le pronostic vital n'est pas compromis.

La pathogénie de cette affection génétique, transmise selon le mode dominant, est encore incomplètement élucidée : il y a certainement une surproduction de protoporphyrines au niveau des éléments rouges de la moelle osseuse, mais la raison de cette surproduction, et le fait que l'accumulation porte sur les protoporphyrines ne sont pas expliqués. Par contre, la photosensibilité est déterminée par l'excès de protoporphyrines.

Le traitement est encore mal codifié : le traitement préventif occupe une place importante : exposition solaire réduite au minimum; protection par gants, chapeau ; emploi de crèmes protectrices. Les antihistaminiques, la vitaminothérapie, la corticothérapie ont été employés mais sans succès. Récemment, Gadjos et ses collaborateurs ont préconisé l'emploi de l'urosine ; malgré des résultats encourageants, le nombre de cas de protorphyries traitées par ce produit est trop restreint pour pouvoir affirmer son efficacité.

oOo

LES PORPHYRIES HEPATIQUES

Le groupe des porphyries hépatiques est beaucoup plus vaste que celui des porphyries érythropoïétiques.

Il est également beaucoup plus disparate puisqu'il réunit des affections à manifestations cliniques fort différentes, des affections génétiques et des affections acquises.

Deux raisons justifient cependant leur groupement : le siège au niveau du foie de trouble métabolique, et l'existence de formes mixtes et variegata.

Nous étudierons successivement ces différentes porphyries hépatiques :

- porphyrie cutanée de l'adulte et ses différentes variétés.
- porphyrie aiguë intermittante
- porphyrie mixte ou variegata

en insistant comme nous l'avons déjà dit sur la forme aiguë intermittente.

PORPHYRIE CUTANEE DE L'ADULTE

La porphyrie cutanée de l'adulte, dont l'identité avec l'hydroa vaccini-forme de Bazin a été discutée, a été particulièrement étudiée en France par Bolgert, Canivet et le Sourd (en 1952) qui en ont précisé les caractères.

Cette affection survient le plus souvent entre 40 et 70 ans, avec une nette prédominance masculine.

Elle associe un triple syndrome clinique histologique et biologique :

Le syndrome clinique comprend quatre signes :

Les bulles constituent le signe essentiel : Elles sont en règle de petite taille, hémisphériques, à contenu clair ou séro-hémorragique.

Elles se déssèchent rapidement, se recouvrent d'une croûte qui tombe en laissant une macule rosée qui peut se pigmenter ou au contraire se décolorer avant de disparaître.

Fait essentiel, ces bulles siègent sur les parties découvertes : faces dorsales des mains, faces dorsales et latérales des doigts, surtout les premières phalanges (pouce, index et auriculaire). Sur la face sont atteints avec prédilection la pyramide nasale, le front, les tempes, les oreilles. On peut dire que dans l'ensemble, les bulles affectent les régions où la peau repose directement sur l'os.

Aux bulles s'associent :

- des macules atrophiques : Elles peuvent représenter l'évolution cicatricielle d'une bulle ou succéder à des excoriations banales chez ces malades dont la peau est particulièrement fragile. Elles réalisent de petites zones arrondies, lisses, d'aspect atrophique, siègeant sur les faces dorsales des doigts et des mains.

- des micro-kystes : ils se présentent sous forme de fines granulations blanchâtres, de la taille d'une tête d'épingle, disséminées sans ordre ou groupées de façon linéaire sur les régions découvertes.

- une pigmentation, signe à peu près constant. Parfois limitée à la région temporo-malaire, elle peut atteindre tout le visage, se présentant en tâches ou en réseaux.

A cette tétrade dermatologique, s'associent inconstamment d'autres signes :

- lésions scléro-lichéniennes ou scléro-vitiligineuses du visage et du thorax ou placards de sclérodermie vraie.
- aspect losangique de la nuque
- hypertrichose des régions temporales.

Par contre, il n'existe ni modification des ongles, ni érythrodontie, ni atteinte des muqueuses.

Au syndrome dermatologique s'associe une coloration anormale des urines : elles sont rouges, rosées ou acajou. Elles peuvent être normales à l'émission et brunir au bout de quelques heures. Il peut y avoir des variations de teinte inexpliquées au cours de la journée et d'un jour à l'autre.

Contrairement aux porphyries aiguës, les porphyries cutanées ne s'accompagnent d'aucun signe fonctionnel viscéral.

Toutefois, l'examen clinique révèle presque constamment une hépatomagalie ferme, sans splénomégalie, ni ascite, ni circulation collatérale.

Ce gros foie est peut-être lié aux troubles métaboliques, mais il est certainement favorisé par l'éthylisme.

On retrouve d'autre part fréquemment un diabète ou un état para-diabétique chez ces malades atteints de porphyrie cutanée.

Le syndrome histologique a été bien étudié par Bolgert. L'aspect de la bulle est très particulier; il s'agit d'une bulle dermo-épidermique. Son plafond est constitué par l'épiderme entier qui ne présente aucune altération. Le plancher dermique présente un aspect festonné très caractéristique par conservation des papilles dermiques. Il n'y a pas d'infiltrat inflammatoire dans le derme et la bulle est pratiquement vide.

Le syndrome biologique consiste essentiellement en une uroporphyrinurie. Il existe à la fois des uro I et des uro III avec prédominance de l'une ou de l'autre. Il n'y a pas dans les urines de porphobilinogène en quantité appréciable.

Notons en outre une hypersidérémie et une élévation des α_2 ou des γ globulines.

La coloration si particulière des urines et leur analyse biologique permettent d'éliminer les nombreux diagnostics qui pourraient se poser sur le seul aspect des lésions.

L'évolution de cette forme de porphyrie est chronique, par poussées séparées par des périodes de rémission plus ou moins complètes. La coloration anormale des urines peut persister, d'atténuer ou disparaître dans l'intervalle des poussées. La porphyrie cutanée ne menace pas la vie comme les porphyries aiguës. Cependant, les altérations hépatiques que présentent ces malades doivent faire réserver le pronostic.

Quelques formes cliniques, qui posent en même temps les problèmes physio-pathologiques de la porphyrie cutanée doivent être soulignées :

- A côté des porphyries cutanées sans caractère familial , qui paraissent être les plus fréquentes, il existe une porphyrie cutanée héréditaire qui appa-

raît dans le jeune âge et que Waldenström appelle protocoproporphyrie.

- La porphyrie cutanée est fréquente chez les Bantous, et son apparition est probablement en rapport avec les lésions hépatiques produite par l'éthylisme.

- Récemment, en Turquie, on a observé une véritable " épidémie " de 3000 cas de porphyries cutanées qui se révèlèrent secondaires à la consommation de blé traité par l'hexachlorobenzène, premier exemple d'une origine exogène de la porphyrie. On a d'autres part décrit des porphyries cutanées authentiques associées à des affections reres (adénome du foie, anémie hémolytique par auto-anticorps, etc...)

- Enfin il existe des formes mixtes, mais nous y reviendrons brièvement après l'étude des prophyries aiguës.

Ces formes cliniques soulèvent par leur existence même de nombreux problèmes pathogéniques : origine acquise et origine génétique, prédisposition génétique possible, origine toxique... en fait, en dehors de ceci, nous savons fort peu de choses sur les raisons de ce trouble métabolique siègeant au niveau du foie. Par contre, on sait que le rôle révéléteur du soleil peut-être attribué à l'action photosensibilisatrice des porphyrines (et tout particulièrement de l'uroporphyrine I).

Le traitement est d'une part préventif : protection antisolaire efficace; abstention de toute ingestion de certains médicaments tels les barbituriques.

Quant aux essais thérapeutiques ils ont été nombreux, mais bien souvent inefficaces : Vitaminothérapie, antipaludéens, corticoïdes, émétine ...

Plus intéressants paraissent être la méthionine, l'inositol et la choline et surtout l'acide adénosine 5 monophosphorique.

oOo

PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

La porphyrie aiguë intermittente est en fait mal dénommée : il s'agit en effet d'une affection chronique par son caractère génétique, susceptible de présenter des poussées paroxystiques qui lui ont valu ce nom, mais elle persiste à l'état latent dans l'intervalle de ces poussées. Certains auteurs ont proposé de l'appeler " porphyrie hépatique paroxystique ".

Elle s'observe plus volontiers chez les femmes que chez les hommes et les premières poussées surviennent habituellement au début de l'âge adulte.

Ces poussées peuvent survenir spontanément, mais bien souvent un facteur déclenchant est retrouvé à l'origine : les facteurs déclenchants les plus nets sont sans aucun doute certains médicaments et en premier lieu les barbituriques, mais aussi sulfamides, quinine, pyramidon... Nous donnerons une liste plus complète de ces substances lorsque nous envisagerons le traitement préventif de l'affection. Mais un traumatisme, une suppuration, une intervention chirurgicale (faisant discuter le rôle des anesthésiques) peuvent précipiter une attaque. Nous envisagerons longuement plus loin le rôle de la grossesse dans la genèse de ces poussées aiguës de l'affection.

Celles-ci sont essentiellement constituées par trois ordres de manifestations : un syndrome abdominal, des signes neurologiques, des troubles psychiques.

Les signes abdominaux :

Le syndrome abdominal est caractérisé par des douleurs, des vomissements, une constipation sévère.

Les douleurs sont extrêmement variables dans leur intensité, leur siège, leurs irradiations, leur mode évolutif.

Elles sont le plus souvent très violentes, prenant le type de crampes, de coliques, de torsion, ou d'allure constrictive, rappelant les grandes crises solaires ou les crises viscérales du tabès. Parfois, elles sont plus discrètes, à type de pesanteur abdominale. Elles sont le plus souvent médianes pério-ombilicales

ou épigastriques, mais elles peuvent siéger également dans la région hypogastrique, dans les flancs ou même dans les fosses lombaires. Leurs irradiations sont aussi très variables, vers les régions inguinales, les lombes, les organes génitaux externes.

Les vomissements sont quasi-constants : en règle alimentaires ou bilieux, parfois sanglants, abondants, répétés pendant toute la durée du syndrome abdominal. Au minimum existe un état nauséeux.

La constipation est habituelle, très opiniâtre le plus souvent, pouvant même s'accompagner d'un arrêt des gaz. Elle n'est cependant pas constante et peut être remplacée par de la diarrhée, particulièrement au début et à la fin de la crise. Ce fait a été souligné par plusieurs auteurs.

On conçoit les différents diagnostics - et tout particulièrement les affections chirurgicales - que peuvent faire évoquer les diverses localisations de la douleur, associée à des vomissements et à des troubles du transit intestinal; cependant l'examen objectif est pratiquement normal; tout au plus retrouve-t-on une sensibilité abdominale diffuse, mais l'abdomen est souple, il n'existe pas de défense pariétale; il n'est pas ou peu météorisé. Il peut exister une hépatomégalie. Notons que l'examen radiologique a pu montrer l'existence d'une distension colique, voire même à titre exceptionnel des niveaux liquides.

La durée de ce syndrome abdominal, qui précède souvent les manifestations neurologiques, est très variable : quelques heures à plusieurs semaines. De toute manière, l'un des traits caractérisatiques de l'affection étant son évolution par poussées, des rechutes sont toujours à craindre.

Les signes neurologiques :

Les manifestations neurologiques de la porphyrie aiguë intermittante sont certainement les manifestations majeures, mais elles sont en règle précédées par les manifestations digestives. Ce sont elles qui conditionnent le plus souvent le pronostic vital par l'atteinte possible des fonctions cardio-respiratoires.

Leur grand polymorphisme doit d'emblée être souligné, ce qui rend difficile leur systématisation.

Dans la majorité des cas, il s'agit d'une neuropathie périphérique, à type de polynévrite ou de polyradiculo-névrite, essentiellement motrice.

Le déficit moteur est très variable dans sont intensité, depuis la simple parésie jusqu'à la paralysie complète, flasque, avec abolition ou diminution des réflexes ostéo-tendineux. Sa topographie est également variable, mais très souvent, elle frappe les membres de manière bilatérale et grossièrement symétrique.

L'atteinte paralytique débute fréquemment au niveau des membres supérieurs. Elle peut cependant débuter au niveau des membres inférieurs ou par une quadriplégie d'emblée.

L'atteinte motrice peut rester limitée aux membres supérieurs ou inférieurs, voire même être très partielle et unilatérale, mais plus souvent, elle a tendance à réaliser une quadriplégie plus ou moins complète, la paralysie des muscles du tronc est habituelle dans cette forme quadriplégique. Le déficit moteur prédomine le plus souvent aux membres supérieurs, où il est fréquent de noter une paralysie de l'extension de la main et des doigts, donnant à la paralysie porphyrique, comme le souligne Garcin, un aspect de pseudo-paralysie radiale de type saturnin. Aux membres inférieurs, le territoire d'élection parait être la loge antéro-externe de la jambe, bien que certains auteurs mettent l'accent sur la fréquence d'une atteinte proximale.

Quelques précisions doivent être apportées sur ce caractère " extenso-progressif " des paralysies : L'extension est en règle capricieuse irrégulière, et il est exceptionnel, contrairement à une opinion très répandue, d'observer un syndrome de Landry : Dans sa thèse, Lapresle insiste sur ce point : " ... Reste enfin le syndrome de Landry, qu'il est classique de considérer comme le mode évolutif habituel des paralysies porphyriques, notion qui a été vivement et fort justement critiquée par Waldenström. Rappelant en effet que ce que Landry a décrit en 1859 est une paralysie flasque intéressant successivement membres inférieurs, tronc, membres supérieurs, et terminée par des troubles bulbaires cardio-respiratoires, il montra que le syndrome de Landry au cours des porphyries est exceptionnel ... Nous ne pouvons que souscrive à l'opinion de Waldenström lorsqu'il s'élève contre cette notion fausse de la fréquence du syndrome de Landry au cours des porphyries ".

Ces paraplégies, dans la mesure où l'évolution n'a pas été fatale, sont habituellement complètement régressives : Bonduelle modére cependant cette opinion

optimiste classique en soulignant la possibilité de séquelles le plus souvent discrètes.

Les réflexes ostéo-tendineux et les réflexes cutanés sont abolis dans les territoires paralysés; toutefois il n'est pas rare d'observer au début de l'évolution des réflexes vifs. Certains auteurs soulignent la fréquence de la conservation du réflexe achilléen alors que le membre inférieur est atteint . Le réflexe cutané plantaire se fait habituellement en flexion; toutefois un signe de Babinski, signant une atteinte pyramidale, est parfois noté.

Une amyotrophie quasi constante, précoce et intense accompagne l'atteinte paralytique et ceci ne saurait surprendre dans une neuropathie périphérique. Elle prédomine habituellement au niveau des éminences thénar et hypothénar, mais elle peut réaliser une fonte musculaire plus diffuse qui peut même être généralisée. Elle ne s'accompagne le plus souvent que d'altérations minimes des réactions électriques, beaucoup plus discrètes que ne le laisserait supposer l'importance des signes cliniques. Fait remarquable, cette amyotrophie est en règle totalement régressive et ne laisse pas de séquelles.

Quant aux troubles sensitifs, ils sont dominés par les manifestations subjectives.

Les troubles sensitifs subjectifs sont en effet constants lorsqu'existent des manifestations neurologique, mais leur intensité est des plus variables : tantôt simples paresthésies, fourmillements ou engourdissement des membres, ailleurs crampes, douleurs erratiques, voire plus rarement douleurs causalgiques extrêmement pénibles. Ces manifestations douloureuses existent surtout dans la phase pré-paralytique ou au début des attaques.

Les troubles objectifs de la sensibilité sont par contre beaucoup plus rares ; en dehors des douleurs à la pression et à l'élongation des masses musculaires, de contraction fréquente, il est exceptionnel d'observer d'autres signes. Certains auteurs signalent des perturbations discrètes, transitoires des sensibilités tactiles, thermo-analgésiques ou profondes.

Les paires crâniennes sont très souvent atteintes, et le plus fréquemment il s'agit d'une paralysie faciale unilatérale ou parfois bilatérale, mais alors asymétrique.

En dehors d'une atteinte du facial, il faut citer la possibilité d'une paralysie des oculo-moteurs ou du grand hypoglosse; une parésie du voile est également notée avec une fréquence relative. L'atteinte des autres nerfs crâniens est possible à titre exceptionnel.

Cette paralysie des nerfs crâniens s'observe surtout dans les formes étendues; elle succède en règle à l'atteinte des membres. Il est exceptionnel qu'elle la précède ou qu'elle soit isolée. Cette atteinte est généralement fugace, mais l'extension dont elle témoigne doit faire craindre une atteinte bulbaire, de pronostic redoutable.

Les troubles cardio-respiratoires par atteinte neurologique, règlent en effet en grande partie le pronostic vital : leur survenue parfois même dans les formes les plus bénignes en apparence impose une surveillance rigoureuse de la respiration, du pouls, de la déglutition au cours de toute attaque de porphyrie.

Il va de soit qu'à côté de l'atteinte bulbaire, si fréquemment mortelle, et parfois subitement, il peut exister une atteinte respiratoire périphérique, de bon pronostic sous réserve d'une assistance respiratoire efficace.

Les troubles sphinctériens sont relativement fréquents, ils s'observent surtout à la période terminale : tantôt il s'agit d'une rétention d'urines, mais plus souvent d'une incontinence vésicale ou rectale.

Des troubles trophiques et des troubles vaso-moteurs peuvent également s'observer : escarres, surtout à la période terminale; sudation exagérée, palpitations.

Le tremblement est signalé dans de nombreuses observations, et associé aux autres manifestations, en particulier psychiques, il a pu à juste titre égarer le diagnostic, et même faire porter une fois celui de délirium tremens.

Les manifestations oculaires doivent également être signalées ; en dehors de l'atteinte des nerfs oculo-moteurs, dont nous avons déjà parlé, il faut noter la possibilité d'une amaurose transitoire, en rapport avec un spasme des artères rétiniennes.

Les crises convulsives sont fréquentes. Elles surviennent souvent au début des accidents neurologiques. L'électro-encéphalogramme ne montre habituellement que des signes de souffrance cérébrale diffuse.

Le liquide céphalo-rachidien est le plus souvent normal. Cependant des modifications en sont parfois notées et en particulier une albuminorrachie élevée avec dissociation albumino-cytologique.

Ainsi, ce qui frappe dans la description de ces formes neurologiques est leur extrême polymorphisme.

Ce polymorphisme rend compte des nombreux diagnostics qui peuvent être évoqués en présence de ces manifestations. Cependant l'association aux autres signes, et tout particulièrement psychiques et urinaires, cliniques et biologiques, permet d'affirmer la porphyrie aiguë. Il est de règle d'ailleurs, d'envisager systématiquement cette éventualité devant une neuropathie qui ne fait pas sa preuve étiologique et de mettre en oeuvre alors les recherches biologiques spécifiques.

Malgré la grande diversité de ces signes, il est possible de résumer cette atteinte nerveuse en ne retenant que les caractères les plus habituels.

La porphyrie aiguë intermittante se traduit dans ses manifestations neurologiques par une neuropathie périphérique à nette prédominance motrice, volontiers extensive de manière capricieuse, mais régressive en quelques semaines ou mois si l'évolution n'est pas fatale par suite d'une atteinte des fonctions cardio-respiratoires.

Cette neuropathie périphérique, assez fréquemment précédée de crises convulsives, parfois associées à une atteinte des nerfs crâniens s'accompagne d'une amyotrophie importante et précoce, mais régressive.

Ces manifestations proprement neurologiques s'associent presque constamment à des manifestations psychiques que nous allons maintenant envisager.

Les troubles psychiques

Très fréquents, ils accompagnent presque toujours et souvent même précédent les signes neurologiques.

Au minimum existent des modifications du caractère : anxiété , irritabilité. Il faut noter la fréquence de l'angoisse et surtout de l'insomnie citée par la majorité des auteurs.

Ailleurs, le syndrome psychiatrique est plus net encore, qu'il s'agisse de syndrome dépressif avec éventuellement tendance à l'auto-destruction ou qu'il s'agisse de manifestations hystériques dont Waldenström souligne la fréquence en rapportant cette phrase d'un médecin suédois : " Dans cette commune, une

hystérie typique qui meurt de paralysie respiratoire signifie toujours une porphyrie aiguë ".

Mais bien d'autres manifestations psychiatriques peuvent s'observer : hallucinations, agitation psycho-motrice, délires systématisés avec tendance à la persécution, délire onirique; états confusionnels avec désorientation. Un état schizoïde ou paranoïaque, un syndrome de Korsakoff sont décrits dans certaines observations.

Fait remarquable, si ces troubles psychiques ont une évolution des plus variables dans l'immédiat, ils guérissent habituellement sans laisser de séquelles si l'évolution de l'affection n'est pas fatale. Cependant, certains auteurs soulignent que le comportement de ces malades est perturbé même en dehors des poussées.

Si la symptomatologie de la porphyrie aiguë est dominée par cette association à des degrés divers de signes abdominaux, nerveux et psychiques d'évolution cyclique, bien d'autres manifestations peuvent s'observer :

- manifestations cardio-vasculaires :

Il est fréquent de noter une accélération importante du pouls, de même qu'une hypertension modérée, de l'ordre de 16 pour la maxima, 10 pour la minima.

Nous avons déjà vu la fréquence des perturbations vaso-mortices au niveau des membres, au niveau de la rétine, d'où l'obligation de pratiquer un fond d'oeil. Il peut exister d'autre part des spasmes coronariens entraînant des perturbations électro-cardiagraphiques.

- La fièvre est quasi-constante, mais discrète, aux environ de 38°. Elle existe surtout au début des poussées, puis revient rapidement à la normale après l'apparition des paralysies.

- Une oligurie franche se manifeste souvent au début, mais elle cède en règle peu à peu; on note le plus souvent parallèlement une élévation du taux de l'urée sanguine, mais tout rentre dans l'ordre une fois l'attaque terminée. Il est exceptionnel d'observer une albuminurie ou une cylindrurie, par contre la pyurie est souvent signalée. Nous envisagerons séparément le syndrome urinaire propre à la porphyrie étant donné son intérêt diagnostic.

- Les troubles endocriniens ne sont pas exceptionnels : au premier rang, il nous faut mentionner l'aménorrhée; quelques auteurs notent également des signes discrets d'hyperthyroïdie.

- Les signes cutanés, qui constituent l'élément essentiel de certaines autres formes de porphyrie, font en règle défaut dans la porphyrie aiguë intermittente. Il n'est pas rare cependant que les malades soulignent des accidents modérés de photosensibilisation et présentent une discrète pigmentation brûnâtre prédominant au visage. Nous verrons les problèmes nosologiques que pose l'association de signes cutanés aux autres signes de porphyrie aiguë intermittente.

Il nous reste enfin pour achever de brosser le tableau des porphyries aiguës à souligner les perturbations de certains examens complémentaires de pratique courante :

. Nous avons déjà noté l'élévation modérée, mais fréquente de l'azotémie.

. La numération-formule sanguine n'est pas sans intérêt :

- L'anémie est exceptionnelle, et même parfois on observe à l'inverse une polyglobulie.

- Il n'est pas rare par contre d'observer une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile. Cette hyperleucocytose est habituellement modérée, mais il importe d'en connaître l'existence sous peine de commettre des graves erreurs diagnostiques, en particulier dans les formes abdominales.

. Les épreuves fonctionnelles hépatiques peuvent être perturbées, mais ceci est sans grande valeur.

. Des perturbations électrolytiques sont fréquemment observées, en grande partie en rapport avec les vomissements. Les signes les plus habituels sont une hypochlorémie, hypernatrémie surtout une hyperkaliémie. Rarement on observe une baisse de la calcémie.

. On note parfois une légère augmentation du fer sérique et une discrète hyperazotémie.

Naturellement ces différents signes sont diversement associés et il est fréquent d'observer des formes pauci- symptomatiques pouvant poser des problèmes diagnostiques particulier.

Mais il existe un dénominateur commun à l'ensemble de ces manifestations : le syndrome urinaire spécifique de la porphyrie qui permet pourvu que l'on pense à sa possibilité d'en porter presque à coup sûr le diagnostic.

Les urines sont habituellement de coloration rouge-porto et noircissent lors de l'exposition à la lumière. Elles peuvent être normales à l'émission et ne se colorer que secondairement dans le bocal. Elles renferment un taux franchement exagéré de coproporphyrines, mais surtout des uroporphyrines en abondance, avec nette prédominance du type III, des taux élevés de porphobilinogène et d'acide δ amino-lévulinique.

Des excrétions exagérés de porphyrines et de leurs précurseurs peuvent persister pendant les phases latentes de la maladie.

L'évolution générale est en effet faite d'une succession de poussées d'importance très variable, entre lesquelles la maladie reste latente. La première poussée est souvent la plus redoutable. Ces attaques peuvent être précipitées par l'un des facteurs déclenchants déjà vus.

Le pronostic général est assez sombre et la mort peut survenir au cours de toute poussée, le plus souvent par atteinte cardio-respiratoire. Il faut cependant réviser des statistiques déjà anciennes qui faisaient état de 50 % de morts lors de la première atteinte. Ce chiffre parait nettement exagéré actuellement : Sur les 22 cas qu'à observés Garcin et dont certains sont suivis depuis quinze ans, 4 décès seulement sont survenus.

Quelques points doivent encore être envisagés dans la description de la porphyrie aiguë intermittente :

- les lésions anatomiques observées dans cette affection.
- les problèmes pathogéniques qu'elle soulève.
- le traitement enfin.

Anatomie pathologique :

Nous serons très brefs sur les lésions anatomiques de la porphyrie aiguë :

. Les lésions nerveuses sont inconstantes et manquent de spécificité :

Les plus couramment observées consistent en plages de démyélinisation au niveau des nerfs périphériques et en dégénérescence des neurones de la corne antérieure de la moelle. Des lésions non spécifiques consistant en une cytolyse à des degrés divers ont également été retrouvés dans le cortex, les noyaux gris, le cervelet. Plus intéressante est la constatation fréquente d'altérations du système nerveux végétatif et en particulier d'altérations cellulaires dans les ganglions coeliaques, ce qui pourrait expliquer le syndrome abdominal.

. Parfois existent des lésions anatomiques au niveau du foie : infiltration graisseuse, aspect de cirrhose. Un taux élevé de porphobilinogène est habituellement noté dans la glande hépatique.

. Enfin il est fréquent d'observer des dépôts de pigments bruns au niveau du foie, du système nerveux, de la rate, des reins.

Notions pathogéniques :

On sait depuis longtemps que la porphyrie aiguë intermittante est une affection génétique transmise en dominance, mais ceci ne nous éclaire pas sur le mode d'apparition des poussées de la porphyrie.

On sait également depuis plusieurs dizaines d'années qu'il existe au cours da la porphyrie aiguë une uroporphyrinurie où prédominent les uroporphyrines du type III. On a insisté plus récemment sur la présence de porphobilinogène et l'acide δ amino-lévulinique, précurseurs des porphyrines en quantité importante dans les urines (Normalement de très faibles quantités de ces produits sont excrétées). On ne décèle d'autre part guère d'uroporphyrines dans les viscères au cours de la porphyrie aiguë. Par contre, on peut y mettre en évidence les deux précursseurs tout particulièrement au niveau du foie, ce qui a permis de ranger les porphyries aiguës intermittentes dans le groupe des prophyries hépatiques.

Ceci implique d'autre part que le trouble du métabolisme des prophyrines soit extrêmement précoce dans la chaine des réactions que nous avons vues au début de notre exposé.

Le mécanisme exact n'est cependant pas connu; on admet actuellement qu'il existerait une production excessive des premiers composés par suite d'une insuffisance enzymatique située sur l'une des autres voies métaboliques possibles de

ces composés, en particulier la voie des purines. Par suite de ce blocage, dont dont on ne connait d'ailleurs pas le niveau exact, les porphyrines et leurs précurseurs seraient produits ne quantités excessive nettement supérieure aux besoins de l'organisme, si bien que l'excès serait éliminé.

On conçoit ainsi que le trouble du métabolisme des prophyrines n'apparaissent pas comme le fait essentiel dans la pathogénie des porphyries, il n'es est qu'un simple élément, probablement même qu'un simple témoin, comme le font remarquer certains auteurs.

D'ailleurs les porphyrines, comme leurs précurseurs ne sont pas toxiques (à part leur rôle photosensibilisant dont nous avons déjà parlé, lié essentiellement à l'uroporphyrine I), aussi ceci ne résout pas le problème de la physiopathogénie des symptômes de la porphyrie.

Traitement :

Le traitement de la porphyrie aiguë intermittente, dans l'ignorance où nous sommes de son exacte pathogénie est encore essentiellement symptomatique. Ceci n'a pas empêché que de réels progrès aient été réalisés ces dernières années, en particulier par les nouvelles possibilités de réanimation respiratoire.

Les mesures préventives occupent une place de tout premier plan :

Un grand nombre de médicaments peuvent déclencher une poussée au cours d'une porphyrie jusque là latente, ils doivent de ce fait être formellement proscrits. Au premier rang de ces substances doivent être rangés les barbituriques, mais aussi d'autres hypnotiques : le trional, le sulfonal, le sedormid, le méthypyridon (noludar), le glutethimide (doridène). Sont également à proscrire les sulfamides, le pyramidon, la codéine, les diurétiques mercuriels, la griséofulvine, la quinine, le chloroforme, la phénylbutazone, les oestrogènes. Il est vraisemblable que de nouveaux médicaments viendront s'ajouter à cette liste déjà longue. Le malade doit-être averti des dangers qu'il court s'il prend ces médicaments, et la liste doit lui en être donné . Naturellement s'il se pose une indication opératoire, il faut tenir compte de ces contre-indications dans la prémédication et l'anesthésie. Les traumatismes, les interventions chirurgicales, la grossesse sont également des facteurs déclenchants.

DES TRAITEMENTS A VISEE ETIO-PATHOGENIQUES ONT ETE PROPOSES :

. Certains se sont révélés à peu près inefficaces : la méthionie , la choline, ces extraits hépatiques, les corticoïdes, la vitamine PP.

. Le dimercaprol (B.A.L.) et les agents chélateurs, particulièrement le composé calcique du sel disodique de l'acide éthylène diamino-acétique (E.D.T.A.) ont été employés sans grand succès.

. Plus récemment, Gadjos et ses collaborateurs ont préconisé l'administration d'acide adénosine 5 monophosphorique (Adényl) car il existe dans certaines porphyries expérimentales tout au moins une synthèse défectueuse des bases puriques entraînant un déficit dans les dérivés phosphorylés de l'adénine. Cet A.M.P. est prescrit à la dose de 250 mg par jour pendant une poussée et cette thérapeutique peut être poursuivie comme traitement de fond. Ce traitement a donné des résultats satisfaisants dans un certain nombre de cas.

. Nous citerons enfin les procédés d'épuration extra-rénale, en particulier l'exsanguino-transfusion, qui ont pu apporter quelques améliorations,bien qu'ils reposent sur des bases pathogéniques fausses, puisque leur but est de débarrasser l'organisme de l'excès de porphyrines, qui en fait ne sont pas toxiques en elles-mêmes.

Devant l'efficacité très partielle et souvent aléatoire des traitements étio-pathogéniques, il est nécessaire d'avoir recours aux traitements symptomatiques :

certains sont un corollaire immédiat des mesures préventives :

- nécessité, lors d'une crise convulsive d'éliminer les barbituriques, les hydantoïnes. On emploiera bromure, chloral, hémineurine.

- le traitement des douleurs abdominales et musculaires repose essentiellement sur la chlorpromazine, qui a en outre l'avantage d'agir favorablement sur l'état psychique et sur l'hypertension artérielle. Le procalmadiol peut également être employé. La guanéthidine (isméline) a été récemment employée

et d'autres sympathicolytiques sera à l'atude. Les opiacés doivent être proscrits.

. Les désordres hydro-électrolytiques seront corrigés en fonction des données de l'ionogramme. Il faut souligner la necessité habituelle d'une restriction liquidienne.

. Mais le traitement symptomatique le plus important et sans nul doute le traitement de l'insuffisance respiratoire. Il ne peut se concevoir qu'en service spécialisé. Il nécessite habituellement une assistance respiratoire par appareil d'Engström, chez un malade trachéotomisé. Cette réanimation respiratoire a permis d'améliorer dans des proportions notables le pronostic des porphyries aiguës. La durée de l'assistance respiratoire peut aller de quelques jours à plusieurs semaines.

. Par contre les troubles cardio-circulatoires d'origine neurologiques sont d'un traitement difficile. Les analeptiques circulatoires se révèlent le plus souvent inefficaces.

Les règles hygieno-diététiques doivent être précisées :

Un régime assez riche, nécessitant un apport quotidien de 3.000 calories doit être fourni. Il faut noter qu'expérimentalement un régime riche en lipides accroît l'élimination des porphyrines.

Les accidents de décubitus doivent être prévenus par les moyens habituels.

La rééducation motrice enfin a une importance primordiale . Elle doit être commencée précocement et longtemps poursuivie.

Tel est dans l'état actuel de nos connaissances, le traitement que l'on peut proposer dans la prophyrie aiguë intermittente. Il faut espérer qu'une meilleure connaissance de sa physio-pathologie permettra dans un avenir proche une action plus directe.

oOo

CONCLUSION GENERALE DE LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

FORMES MIXTE ET VARIEGATA :

La porphyrie aiguë intermittente apparait donc comme une affection génétique chronique, mais se manifestant par poussées paroxystiques où domine une triple symptomatologie, abdominale, neurologique et psychique. Elle est susceptible de rester pendant de nombreuses années latentes. (Un test récent, le test de charge au glycocolle, en provoquant une excrétion exagérée de porphobilinogène dans les urines après l'absorption de glycocolle chez les porphyriques, est un appoint certain pour le diagnostic pendant ces phases de latence, de même qu'il permet une enquête familiale plus précise dans le dépistage des porteurs apparemment sains de la maladie).

Ces poussées, qui s'observent volontiers chez des femmes jeunes sont susceptibles d'être déclenchées par la prise de certains médicaments dont le malade doit posséder la liste, afin de les proscrire formellement.

Elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital, bien que celui-ci ait été amélioré par les traitements modernes qui restent essentiellement symptomatiques.

Mais parfois à ces manifestations de la porphyrie aiguë intermittente peuvent s'associer les signes cutanés que nous avons décrits à propos de la porphyrie cutanée de l'adulte réalisant alors une porphyrie mixte. Son pronostic et son traitement sont ceux de la forme aiguë intermittente, mais naturellement, une protection solaire efficace est nécessaire. Dans les mines, on trouve habituellement une excrétion exagérée de coproporphyrines, la présence de porphobilinogène, d'acide δ amino-lévulinique et d'un mélange d'uroporphyrines I et d'uroporphyrines III.

Une forme curieuse a été décrite par Dean en Afrique du Sud : Dans certaines familles, dont les membres sont porteurs de la tare génétique de la porphyrie, les hommes font plus volontiers une forme aiguë intermittente. Cette forme clinique particuliere, dont l'intérêt doctrinal est considérable est la porphyrie variegata.

oOo

Après ce bref, mais nécessaire rappel général sur les porphyries, qui constituait la première partie de notre exposé, nous allons envisager dans une deuxième partie l'association porphyrie aiguë intermittante et grossesse. Nous rapporterons d'abord l'observation de notre malade, puis nous verrons à partir de cas analogues publiés dans la littérature les commentaires que suscite une telle association.

OBSERVATION

Madame Renée R... est hospitalisée dans le service de notre maitre, Monsieur le Docteur Jamain le 31 Août 1964 pour des douleurs abdominales violentes.

Cette jeune femme de 36 ans est alors enceinte de 6 mois 1/3. Il s'agit de sa 3ème grossesse, les deux précédentes en 1956 et 1960 se sont apparemment déroulées sans incident et se sont terminées l'une et l'autre par l'accouchement à terme d'un garçon de poids normal ne présentant aucune malformation apparente. Aucun antécédent ne retient l'attention lors du premier interrogatoire, à part une appendicectomie pratiquée quelques années auparavant.

Les premiers troubles sont apparus vers le 10 Août sous forme de lombalgies et de douleurs hypogastriques; une dysurie et l'existence d'urines " foncées " orientent vers une pyélonéphrite, et, de fait une colibacillurie est retrouvée, en même temps qu'une protéinurie très réduite que suffit à expliquer la pyurie. La tension artérielle est normale et il n'y a pas d'oedèmes des membres inférieurs.

Il semble bien que le diagnostic de "pyélonéphrite" n'ait pas paru satisfaisant devant l'importance du syndrome fonctionnel et la coloration des urines. Ceux d'intoxication exogène ou même de toxémie gravidique paraissent avoir été évoqués, un fond d'oeil demandé le 13 Août est sensiblement normal.

En définitive, le traitement prescrit par le médecin traitant de la malade comprend sulfamidothérapie et injections de streptomycine, ainsi qu'une corticothérapie de courte durée, et dans le but de corriger une anémie modérée révélée par une numération sanguine systématique, un traitement par extraits hépatiques et vitamine B_{12}.

Après une amélioration passagère, la recrudescence de violentes douleurs lombaires droites et hypogastriques, bientôt associées à des vomissements bilieux et à une hypertonie utérine modérée conduit à l'hospitalisation le 31 Août.

A l'entrée de la malade à la maternité de Bichat, l'attention est attirée par :

- un sub-ictère conjonctival,
- l'aspect rougeâtre des urines dont le volume est réduit.

Au palper abdominal et lombaire, on retrouve une sensibilité diffuse, mais qui prédomine au niveau des points costo-lombaire et urétéraux supérieur et moyen droits, ainsi d'ailleurs qu'une vive douleur sous-costale droite. La température est normale (37°3). Il n'y a pas d'hépato-splénomégalie. Nous avons déjà noté qu'une appendicectomie avait été antérieurement pratiquée.

L'examen obstétrical est normal pour l'âge de la grossesse. La tension artérielle 13/9. On ne retrouve pas de protéinurie.

Plusieurs diagnostics sont alors envisagés :

- le plus vraisemblable parait être celui de lithiase des voies urinaires droites.
- une hépatite virale, un ictère hémolytique, une intoxication exogène et même une hémoglobinurie paroxystique sont également évoqués.

Le diagnostic de porphyrie aiguë n'est pas soulevé d'emblée lors de l'admission, mais, outre le syndrome abdominal déjà décrit, plusieurs éléments vont rapidement orienter vers cette éventualité :

. la persistance d'urines rougeâtres, devenant plus foncées quelques heures après l'émission.

. l'apparition de manifestations psychiques, que nous préciserons ultérieurement.

. la notion, lors d'uninterrogatoire plus orienté, d'antécédents personnels de photosensibilisation dans l'enfance et d'émission d'urines rouges lors d'une précédente grossesse, et d'antécédents familiaux évocateurs (nous y reviendrons).

. la négativité enfin des examens complémentaires demandés pour confirmer l'un des premiers diagnostics envisagés :

- Absence de sels et pigments biliaires dans les urines,
- Absence d'hémoglobinurie,

- Absence de protéinurie et d'acétonurie,
- Bilirubinémie, azotémie et protidémie normales,
- Taux normal de transaminases,
- Ionogramme peu perturbé,
- Numération et formule sanguines normales
- et à l'examen cyto- bactériologique des urines : nombreux bacilles gram + et gram -, assez nombreux leucocytes, mais rares hématies.

La recherche des porphyrines et de leurs précurseurs devait entièrement confirmer le diagnostic de porphyrie aiguë, en donnant les chiffres suivants :

- uroporphyrines : 1180 γ :litre, avec prédominance d'uroporphyrine III,
- Porphobilinogène : 85,68 mg/litre
- coproporphyrines : 493 γ /litre

EVOLUTION :

L'évolution est suivie conjointement dans le service de Médecine de Monsieur de Docteur Pestel et à la maternité, la malade étant successivement hospitalisée dans les deux services.

Dans les jours qui suivent l'hôspitalisation, Madame R. développe un syndrome psychiques particulièrement évocateur où dominent au début l'insomnie, l'anxiété et l'angoisse. Mais bientôt cet état s'aggrave, la malade présente un état confusionnel avec délire et hallucinations nocturnes : elle prend plusieurs fois l'externe de garde pour un ecclésiastique, réclame constamment son mari, et ne se rend pas compte de sa présence à son chevet. Elle se croit persécuté et pense qu'on veut attenter à ses jours. Elle menace une fois de se suicider. Le transfert en service spécialisé est envisagé, mais en raison du problème obstétrical la malade reste à Bichat sous stricte surveillance.

Les manifestations proprement neurologiques ont été plus discrètes : toutefois, quinze jours après l'hospitalisation la malade présente des phénomènes spasmodiques des membres et du tronc; la respiration était alors rapide, courte, superficielle, posant le problème d'une assistance respiratoire éventuelle. Cependant, ces manifestations furent très transitoires. On ne note pas d'autre

signe neurologique : pas de déficit moteur, pas de modifications des réflexes ostéo-tendineux ou cutanés, pas d'amyotrophie, pas de troubles de la sensibilité, pas d'atteinte des paires crâniennes. Ces manifestations restent très passagères et ne se reproduisent plus.

Le syndrome abdominal persiste, capricieux, irrégulier d'un jour à l'autre avec sa triple symptomatologie fonctionnelle : douleurs, vomissements, constipation.

Parmi les autres manifestations de la porphyrie, une discrète hypertension à 15/9 transitoire est notée à plusieurs reprises, sans autres signe cardio-vasculaire : le pouls est modérément accélérée, l'auscultation cardiaque est normale, de même que l'électrocardiogramme. La diurèse malgré quelques fléchissements passagers, se maintient aux environs de 1 litre par 24 heures. La température est sensiblement normale, à part deux clochers thermiques dont le premier parait en rapport avec une infection urinaire : nombreux cocci gram + retrouvés le 12-9-64 à l'examen du culot urinaire.
C'est sans doute la raison d'une hyperleucocytose avec polynucléose, retrouvée alors à deux reprises (13.800 et 12.600 globules blancs, le chiffre des hématies étant normal). Le taux d'urée est normal : 0,45 g °/₀₀ ; les bilans électrolytiques ne montrent qu'une altération modérée ou domine une hypokaliémie. Une discrète pigmentation brune du visage retient par ailleurs l'attention.

Naturellement, la coloration rouge-porto des urines se maintient pendant toute cette évolution.

Sur le plan obstétrical, seule est notée le 11 Septembre une discrète métrorragie qui ne devait pas se renouveler, mais l'apparition ultérieure de signes de souffrance foetale et l'absence d'amélioration franche de l'état maternel font poser l'indication d'interrompre la grossesse : une césarienne segmentaire est pratiquée le 21 Septembre au terme de 7 mois, tout anesthésique barbiturique est évidemment proscrit. On extrait ainsi un garçon vivant, pesant 1,660 kg, criant aussitôt. Le placenta est macroscopiquement normal et pèse 350 grammes. Le liquide amniotique est teinté. Lors de cette intervention, on pratique une ligature-résection des trompes.

Les suites opératoires immédiates sont satisfaisantes. Naturellement, la malade n'allaite pas de nouveau-né. L'état maternal s'améliore sans cependant aboutir à une cédation complète : il persiste quelques douleurs lombaires,

et trois semaines après l'intervention, une discrète rechute apparaît toujours sans signe neurologique. Cette poussée, qui motive à nouveau l'hospitalisation dans le service du Docteur Pestel est rapidement régressive. Les dosages des porphyrines urinaires pratiqués alors sont positifs, mais les chiffres sont diminués d'environ 50 % par rapport aux premiers dosages.

Porphobilinogène : 40, 31 mg/l.
Uroporphyrines : 499 γ/l.
Coproporphyrine : 360 γ/l.

Le traitement médicamenteux lors de la première hospitalisation comporte :

- acide adénosine 5 monophosphorique (Adényl)

- équanil intra-musculaire,

- halopéridol, bientôt remplacé par du primpéran, puis pendant 48 heures seulement par du nozinan.

- Calcibonat intra-veineux,

- nicobion,

- Cortancyl à la dose initiale de 15 mg.

- Des antispasmodiques (buscopan, spasmalgine, atropine) sont utilisés au début de l'évolution.

- Le chlorhydrate de morphine est employé à trois reprises avant que le diagnostic ne soit affirmé; dolosal et atarax sont également prescrits deux fois.

- La rééquilibration hydro-électrolytique est assurée principalement par voie intra-veineuse, selon les données de l'ionogramme.

- Pénicilline et colimycine sont prescrits à partir du 12 Septembre pour combattre l'infection urinaire, et du tace après la césarienne pour supprimer la montée laiteuse.

Lors de la deuxième hospitalisation, seuls sont prescrits de l'adényl et de l'équanil, et très transitoirement de l'atarax, (après une malencontreuse injection de gardénal sodique lors de l'admission).

Ce traitement médical n'apporte qu'une cédation passagère lors de la première hospitalisation et il faut attendre la césarienne pour voir une nette

amélioration se dessiner. Il parait plus efficace lors de la deuxième admission, encore qu'une amélioration spontanée ne puisse être eclue.

Pour achever cette observation, il nous reste à préciser les antécadents personnels et familiaux de notre malade, que nous avons déjà brièvement évoqués dans les pages précédentes.

En dehors de nombreuses maladies infectieuses infantiles; rougeole, varicelle, oreillons, scarlatine (sans manifestations rénales), coqueluche et même diphtérie, Madame R., originaire du nord de la France, souligne l'existence d'éruptions bulleuses sur les bras lorsqu'elle s'exposait au soleil pendant son enfance.

Elle a subi, il y a quelques années, une appendicectomie; le diagnostic d'appendicite d'après notre interrogatoire, ne paraissait pas certain.

Dans les suites de cette appendicectomie, elle n'a pas remarqué l'existence d'urines rouges, mais par contre, elle insiste sur les cauchemars qu'elle a présentés alors pendant plusieurs semaines.

Une crise douloureuse sous-costale droit devait ensuite être à l'origine d'une cholécystographie qui n'a pas montré de lithiase vésiculaire. Aucune modification dans la coloration des urines n'a retenu l'attention lors de cet épisode douloureux.

La malade a été réglée à 14 ans. Les règles ont une durée normale de 5 à 6 jours, mais les cycles sont irréguliers, variant habituellement entre 30 et 50 jours, avec même parfois des périodes d'aménorrhée de 2 à 3 mois.

Sa première grossesse s'est normalement déroulée en 1956. Elle a accouché à terme d'un garçon pesant 3,750 kg. Les suites de couches ont été normales.

Lors de la deuxième grossesse par contre, en 1960, l'interrogatoire précise l'existence d'un syndrome douloureux lombaire avec émission d'urines rouges, attribué à une pyélonéphrite. Cet épisode douloureux a été rapidement régressif, et la grossesse s'est terminée par l'accouchement à terme d'un garçon pesant 3,500 kg . Les suites de couches ont également été normales.

Jamais de fausses-couches, pas d'accidents d'incompatibilité sanguine foeto-maternelle (le groupe sanguin de la malade est O - RH négatif).

Les antécédents familiaux :

présentent également un grand intérêt :

L'existence de la tare génétique responsable de la porphyrie aiguë se retrouve chez les ascendants maternels : les grands-parents maternels de la malade sont décédés à 70 ans et 84 ans, aucune précision n'a pu être recueillie sur les affections qu'ils avaient présentées. Par contre sa mère, qui est décédée à 64 ans, vraisemblablement de ramollissement cérébral, se plaignait fréquemment de douleurs abdominales et d'une constipation sévère; elle avait été opérée à l'âge de 30 ans d'une " occlusion intestinale aiguë ".
Ses urines étaient rouges par intermittence. Les huit oncles et tantes de notre malade,frères et soeurs de sa mère sont tous décédés jeunes, entre 16 et 44 ans. Certes, les circonstances de ces décès n'ont pas toujours pu être précisées avec exactitude : cependant, 5 décès paraissent pouvoir être attribués à une tuberculose pulmonaire, laryngée ou méningée. Une tante est décédée à l'âge de 16 ans, à la suite de manifestations convulsives, une autre à 28 ans, dans les suites d'un accouchement, dans des conditions que nous n'avons pu établir avec certitude : peut être s'agissait-il d'une insuffisance rénale ? Mais, surtout un oncle est mort à l'âge de 33 ans, dans les suites opératoires d'une appendicectomie, il avait alors présenté des phénomènes paralytiques dont l'étiologie n'avait pu être retrouvée.

Tous avaient été opérés de l'appendicite. Tous se plaignaient épisodiquement de douleurs abdominales. Leurs descendants - trois d'entre eux seulement ont eu des enfants - semblent bien portants,mais nous ne possédons à leur sujet aucun renseignement.

Nous serons beaucoup plus brefs sur les antécédents paternels : les grands parents paternels de la malade sont décédés vers 80 ans. Son père est mort à 44 ans, d'une hémorragie cérébrale, il présentait une hypertension artérielle importante. Cette hypertension est retrouvée chez les 5 frères et soeurs de cet homme : l'un des frères est décédé d'accident vasculaire cérébral; 2 autres ont été tués pendant la guerre, 2 soeurs âgées actuellement de 73 et 75 ans sont bien portantes, leur hypertension mise à part.

Des 2 soeurs de la malade, l'une est décédée à l'âge de 14 mois après avoir présenté des crises convulsives. Une autre est actuellement âgée de 31 ans,

elle a subi une appendicectomie, mais n'a jamais présenté de signes qui puissent faire penser à la possibilité d'une porphyrie. Nous n'avons pu pratiquer de recherche biologique chez elle. Elle a eu 3 grossesses normales; les 3 enfants sont bien portants.

Les deux premiers enfants de Madame R, sont également bien portants. L'aîné présente toutefois des éruptions bulleuses lors de l'exposition solaire : son élimination urinaire des porphyrines et de leurs précurseurs était normale lors d'une recherche que nous avons pratiquée systématiquement. Quand au dernier-né, celui que nous avons mis au monde par césarienne, il s'est développé dans des conditions satisfaisantes malgré sa prématurité et a pu quitter le service en bonne santé au bout de cinq semaines. Les recherches des porphyrines et de leurs précurseurs dans ses urines ont été négatives.

Nous avons revu la malade au début du mois de Février 1965. Elle était alors en parfaite santé et n'avait pas présenté de nouvelles poussée depuis celle discrète d'Octobre, 3 semaines après la césarienne. Les urines étaient normalement colorées; elle n'avait pas eu encore de nouvelles recherches de porphyrines et de leurs précurseurs dans les urines. Le nourrisson se développait normalement.

oOo

C O M M E N T A I R E S

L'association porphyrie aiguë intermittente et grossesse, nous avons eu l'occasion de la souligner dans notre introduction est exceptionnelle; fort peu de cas sur ce sujet ont été rapportés dans la littérature, aussi est-il malaisé d'apprécier les conséquences d'une telle association :

Nombreux en effet sont les problèmes qu'alle soulève :

- Les uns sont d'ordre diagnostique, en particulier lorsque la porphyrie était jusque là latente ou méconnue.

- Certains ont trait au retentissement de la grossesse sur la porphyrie.

- D'autres à l'inverse sont liés aux conséquences de la porphyrie sur la grossesse et sur le foetus.

- Enfin se pose le problème de la conduite thérapeutique.

Tels sont par conséquent les différents chapitres que nous envisagerons successivement.

Avant d'aborder leur étude, précisons que,les signes cliniques de la porphyrie sont les mêmes au cours de la grossesse qu'en dehors de la puerpéralité. Ils sont également diversement associés et très polymorphes. Nous aurons cependant l'ocassion d'insister sur la fréquence des formes graves.

oOo

PROBLEMES DIAGNOSTIQUES POSES PAR L'ASSOCIATION

PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE ET GROSSESSE

Nous rappellerons tout d'abord brièvement ceux qui se sont posés chez notre propre malade : Lors de sa deuxième grossesse en 1960, il est presque certain qu'elle fit une poussée de porphyrie aiguë qui fut étiquetée " pyélonéphrite". Ce fut également le premier diagnostic envisagé lors de cette dernière grossesse. Nous avons vu qu'on moment de son admission, nous avions soulevé, devant ce syndrome douloureux abdominal avec coloration rouge des urines, la possibilité d'une lithiase des voies urinaires droites, d'une hépatite virale, d'une intoxication exogène, d'une anémie hémolytique, d'une hémoglobinurie paroxystique, et ce n'est que trois jours plus tard que la coloration si particulière des urines qui devenaient noirâtres dans le bocal, nous fit suspecter le diagnostic de porphyrie aiguë intermittante, qui devait être rapidement confirmé par les épreuves biologiques.

De tels exemples d'hésitations diagnostiques sont fréquemment soulignés dans les observations que nous avons retrouvées. Nous citerons les plus caractéristiques :

Whittaker et Whitehead (102) rapportent le cas d'une malade, chez laquelle, tout au début de sa grossesse fut porté devant un syndrome douloureux abdominal avec constipation, le diagnostic de torsion de kyste de l'ovaire. Cette jeune femme fut opérée sous anesthésie au penthotal : l'intervention ne montra rien d'anormal, mais le lendemain, la malade présenta des urines rouges contenant du porphobilinogène. Elle devait mourir dans les suites opératoires par paralysie respiratoire.

Hugues (51) rapporte l'observation d'une jeune femme de 19 ans, qui présenta dans le premier trimestre de la grossesse des manifestations douloureuses diffuses avec sub-ictère conjonctival et état satural des voies digestives qui fit anvisager une hépatite virale. La coloration rouge-porto des urines fit cependant rapidement corriger le diagnostic.

Vine, Schaffer, Pauley et Margolis (95) ont tout d'abord porté le diagnostic d'hystérie chez une femme enceinte de 6 semaines qui présentait une instabilité psychique manifeste, une difficulté à l'extension des doigts associée à des douleurs abdominales qui paraissaient se calmer lorsque l'attention de la malade était détournée. L'accentuation du déficit moteur dans les jours qui suivirent l'hospitalisation fit rechercher les porphyrines urinaires et des résultats ne laissèrent aucun doute doute sur le diagnostic de porphyrie aiguë.

Les trois observations de Neilson D.R. et Neilson R.P. (78) sont particulièrement instructives :

La première est celle d'une femme qui présenta des manifestations convulsives suivies d'un état comateux prolongé, alors qu'elle était enceinte de 3 mois, une lésion cérébrale expansive devait être éliminée par une ventriculographie; dans les jours suivant, l'apparition d'urines rougeâtres contenant porphobilinogène, uroporphyrines et coproporphyrines devait signer le diagnostic. Elle avorta et mourut quelques jours après.

Dans le deuxième cas que rapportent ces auteurs, qui est d'ailleurs celui d'une forme mixte, l'hypothèse d'une poussée de porphyrie a été soulevée, entre autres diagnostics dès l'admission, mais la malade avait subi quelques années auparavant une laparotomie pour grossesse extra-utérine qui ne fut pas confirmée, ainsi d'ailleurs qu'une cholécystectomie.

Chez la troisième malade, l'existence de douleurs abdominales gauches, bas situées, associées à fièvre, frissons, pyurie à colibacilles et à une discrète distension des voies urinaires gauches, moins de 3 semaines après un accouchement, firent évoquer une compression mécanique de cet uretère. Il fut exploré chirurgicalement, mais on ne trouva aucun obstacle, en particulier pas de calcul. Dans les suites opératoires, une parésie intestinale, mais surtout un syndrome psychique grave apparurent, ce dernier devait faire porter le diagnostic de psychose du post-partum. La coloration des urines fit écarter ultérieurement ce diagnostic , et les recherches biologiques affirmèrent celui de porphyrie aiguë.

Chez une malade de 23 ans dans l'observation rapportée par O'Dwyer (80), l'apparition de douleurs abdomino-pelviennes, prédominant à droite, accompagnées de vomissements, d'une constipation sévère, d'une pollakiurie, associées à de discrètes métrorragies après un retard de règles et à une douleur au niveau du

cul de sac vaginal droit devait faire porter le diagnostic probable de grossesse tubaire. après quelques jours d'observation , la malade fut laparotomisée; l'utérus fut trouvé gravide, mais les annexes étaient normales. L'état de la jeune femme devait spontanément s'améliorer; mais quelques semaines plus tard, alors qu'elle était enceinte de 3 mois, des douleurs abdominales et dorsales à type de crampes réapparaissaient, associées à nouveau à une pollakiurie et à une sévère constipation, et à deux reprises, à des urines rouges, la coloration étant attribuée à du"sang". L'exploration urologique (culot urinaire, examen bactériologique, urographie intra-veineuse), ne montra aucune anomalie, mise à part une discrète albuminurie. Le diagnostic de porphyrie ne fut pas soulevé. L'amélioration spontanée permit à la malade de quitter l'hôpital. Nouvelle hospitalisation un mois plus tard pour manifestations hystériques et syndrome polynévritique des membres inférieurs, attribué tout d'abord à une insuffisance vitaminique et traité par complexe vitaminique B et... barbituriques ! L'absence d'amélioration du syndrome neurologique, et l'accentuation du syndrome psychiatrique firent suspecter la porphyrie aiguë, rapidement confirmée par la présence de porphobilinogène et d'uroporphyrines en quantité importante dans les urines.

Dans le cas personnel que rapporte Von Horst Epple (33), une femme de 26 ans est hospitalisée près du terme de sa 6ème grossesse pour de violentes douleurs du flanc gauche, suivies de vomissements, de vertiges, et même de syncopes. L'examen retrouve dans l'hypogastre et le flanc gauches une vive douleur, Il existe un météorisme abdominal, et la numération sanguine montre une anémie assez marquée. Par contre, l'utérus lui-même n'est pas douloureux, sa consistance est normale, et les bruits du coeur foetal sont percepti - bles, éliminant le diagnostic d'hématome rétro-placentaire, d'autant qu'il n'existe pas de signes de toxémie gravidique. Le diagnostic qui est alors porté est celui d'hématome pelvien et une laparotomie est pratiquée et ne montre aucune anomalie; un enfant vivant est extrait par césarienne lors de cette intervention. Ce n'est que dans les suites de couches que devant, la coloration des urines, le diagnostic de porphyrie aiguë fut évoqué et confirmé par les examens de laboratoires.

Robert d'Eshougues et ses collaborateurs (90) rapportent l'observation suivante : Madame Z. 26 ans, est admise trois jours après son accouchement pour crise convulsive généralisée. Sa grossesse s'était déroulée normalement dans les

deux premiers trimestres, mais au cours du troisième, la malade avait présenté de violentes douleurs épigastriques avec vomissements, pour lesquelles aucun diagnostic étiologique valable n'avait été formulé. Elle avait normalement accouché. Les crises convulsives, qui furent traitées par du gardénal sodique se répétèrent pendant 48 heures. C'est alors que le brunissement des urines dans le bocal (alors qu'elles étaient claires à l'émission) fit envisager la possibilité d'une porphyrie aiguë, confirmée par les recherches biologiques dans les urines.

Pigeaud (84) rapporte le cas d'une femme enceinte qui fut laparotomisée avec le diagnostic de grossesse extra-utérine alors que les manifestations cliniques qu'elle présentait étaient provoquées par une porphyrie aiguë intermittente reconnue secondairement.

Dans une observation rapporté par Lacomme, le Lorier et Barrier (58), le diagnostic de grossesse tubaire fut également envisagé devant un syndrome douloureux pelvien intense chez une femme qui après un retard de règles avait pris de l'apiol dans un but abortif. En fait la malade n'était pas enceinte. Le diagnostic fut rapidement redressé deavnt l'absence de tout signe objectif. La coloration des urines fit rechercher les porphyrines et les résultats furent franchement positifs.

Une observation de Caderas , de Kerleau et ses collaborateurs (15) est également instructive : La malade présenta au cours de deux grossesses des manifestations abdominales et neurologiques, qui rétrospectivement peuvent avec certitude être attribuées à une porphyrie, ce n'est qu'à une troisième grossesse, en présence d'une quadriplégie que le diagnostic de porphyrie fut évoqué et confirmé par les épreuves biologiques.

Dans les observations que nous venons de rapporter, nous avons fait état des multiples erreurs diagnostiques qui peuvent être faites lorsque la porphyrie n'est pas connue, si on ne pense pas à sa possibilité. Lorsque le diagnostic a été au préalable posé, il faut se garder à l'inverse d'attribuer à cette affection toutes les manifestations que peut présenter une malade :

Une observation rapportée par Friedman et Beard (36) est particulièrement démonstrative à ce sujet : Une malade présenta des signes de porphyrie aiguë, en particulier un syndrome psychiatrique, et le diagnostic en fut fait, avec un certain retard toutefois ; sept ans plus tard, après plusieurs poussées dans l'intervalle , la malade présenta un syndrome douloureux pelvien intense et de

discrètes métrorragies. La date des dernières règles normales était difficile à faire préciser et depuis quelque temps d'ailleurs existait une irrégularité menstruelle. A l'examen gynécologique, on ne trouva pas de masse dans les culs de sac vaginaux. La température était à 38°3, le pouls à 120, et la numération formule sanguine montrait une hyperleucocytose avec polynucléose,tous signes compatibles avec une nouvelle poussée de porphyrie. Les urines étaient normalement colorées à l'émission, mais il y avait un taux excessif, quoique modérément augmentée de porphobilinogène (25 mg/ 24h.). Une semaine plus tard, alors que le diagnostic de porphyrie paraissait vraisemblable, la persistance de métrorragies fit pratiquer une réaction de Asheim Zondeck dont la réponse fut douteuse. La jeune femme fut alors examinée sous anesthésie et on trouva une masse adhérente à la corne gauche de l'utérus. La ponction du cul de sac de Douglas ramena 20 cm3 de liquide sanglant. L'intervention montra qu' il s'agissait d'une grossesse abdominale.

Ainsi, ces quelques observations nous ont permis d'illustrer les principaux problèmes diagnostiques soulevés par l'association porphyrie aiguë et grossesse.

Lorsque le syndrome abdominal est pratiquement isolé, la confusion la plus habituelle se fait avec la grossesse extra-utérine. Ceci ne saurait nous étonner : la grossesse ectopique est un diagnostic gynécologique fréquemment évoqué devant des douleurs pelviennes intenses pour peu qu'existe un retard de règles et de discrètes métrorragies.(On peut cependant être surpris que devant la pauvreté des signes objectifs, rendant la diagnostic incertain, il n'ait jamais été pratiqué de coelioscopie : elle n'aurait certes pas éliminé les inconvénients de l'anesthésie, mais aurait évité bien des laparotomies inutiles) Le syndrome abdominal peut également en imposer pour une torsion d'annexes : nous en rapportons un cas : la survenue brutale de la douleur, l'association à des vomissements, à une parésie intestinale peuvent naturellement orienter vers une telle affection chirurgicale, la non concordance des signes physiques devrait pourtant rendre très circonspect. BIen d'autres affections chirurgicales peuvent être évoquées : appendicite, dont le tableau chez la femme enceinte est souvent modifiée, occlusion intestinale aiguë...

Une affection de l'appareil urinaire par obstruction mécanique, favorisée par la stase gravidique, une cholécystite, une pyélonéphrite, une hépatite virale

sont également fréquemment évoqués selon la prédominance de tel ou tel symptome. Il est facile d'éliminer la plupart de ces affections sur des épreuves complémentaires simples, encore que la grossesse limite les investigations radiologiques, mais pendant le temps nécessaire à leur réalisation, de nombreux médicaments sédatifs sont naturellement prescrits.

Les formes exclusivement ou à prédominance neuro-psychiatriques posent moins de problèmes : il est de règle devant une neuropathie périphérique de penser systématiquement à la possibilité d'une porphyrie. Nous avons vu cependant qu'un tableau polynévritique avait été attribué à une carence vitaminique liée à la grossesse. Nous avons vu également que les manifestations psychiatriques avaient conduit au diagnostic d'hystérie et dans un autre cas, à celui de psychose gravido-puerpérale. Nous avons vu également les problèmes soulevés par la survenue de crises convulsives. A ce propos peut se poser le diagnostic d'éclampsie. Certes, habituellement, il n'y a pas de signes de toxémie gravidique; mais l'hypertension artérielle est fréquente au cours de la porphyrie, pour peu qu'il s'y associe une prise de poids excessive si souvent retrouvée au cours de la grossesse, on peut penser à un état éclamptique, même en l'absence d'albuminurie. D'ailleurs nous rapporterons ultérieurement l'observation d'une malade atteinte de porphyrie aiguë qui fit une authentique toxémie gravidique avec crises éclamptiques.

Naturellement, nous n'avons pu faire état que d'observations où la porphyrie avait été en fin de compte reconnue. Il est certain, comme en témoigne des hésitations diagnostiques souvent prolongées pendant plusieurs années, que les cas où elle n'a jamais été retrouvée doivent être nombreux. Il est permis de penser qu'un certain nombre de psychoses gravido-puerpérales en particulier relèverait de cette étiologie si la recherche en était systématique.

Or l'erreur de diagnostic dans ce domaine peut-être désastreuse par les sanctions thérapeutiques qu'elle risque d'entraîner : Laparotomies inutiles, toujours aggravantes en elles-mêmes pour le porphyrique; de surcroît, l'anesthesiste non prévenu utilise habituellement largement les barbituriques. Même en l'absence de sanction chirurgicale, c'est aussi l'emploi de drogues sédatives, contenant très souvent des barbituriques qu'il faut craindre. Naturellement, tout aussi dramatique serait l'erreur inverse dont nous avons rapporté une belle observation : Attribuertoute manifestation, en particulier abdominale

à la porphyrie lorsque celle-ci est connue. La présence de signes physiques objectifs, les examens biologiques (mais il existe souvent une excrétion légèrement augmentée de porphyrines en dehors des poussées) doivent permettre de faire la distinction ; il va de soit que si les doutes persistent avec une affection chirurgicale, on est autorisé d'intervenir en prenant alors toutes les précautions anesthésiques nécessaires.

Certes, ces problèmes diagnostiques ne sont pas particuliers à l'état gravidique, pour la majorité d'entre eux tout au moins, mais la présence de la grossesse accroît certainement les risques d'erreurs; elle limite les investigations complémentaires qui pourraient être nécessaires pour écarter certaines hypothèses, elle conduit les malades chez l'obstétricien, souvent incomplètement informé il faut bien le dire, sur les porphyries.

Ce diagnostic est pourtant dans la majorité des cas possible et même facile si on y pense, devant la coloration si particulière des urines. Certes, elles sont parfois normales à l'émission, mais il est bien rare qu'elles ne se colorent pas en séjournant dans le bocal. Il est aisé alors de confirmer ou d'infirmer cette éventualité par des recherches biologiques spécifiques.

C'est donc en définitive une plus grande diffusion de l'affection qui permettra d'viter des erreurs souvent catactrophiques.

oOo

RETENTISSEMENT DE LA GROSSESSE SUR LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE :

Les problèmes diagnostiques posés par l'association porphyrie aiguë intermittente et grossesse constituent certes un chapitre intéressant de cette association par les conséquences souvent fâcheuses que peut entraîner un diagnostic érroné.

Cependant, le retentissement de la grossesse sur la porphyrie est encore plus important à considérer, il est difficile à apprécier en raison d'opinions parfois divergentes.

Notre propre observation témoigne d'une aggravation de la porphyrie par la gravidité : Madame R. fit en effet un syndrome douloureux abdominal et lombaire avec émission d'urines rouges lors de sa deuxième grossesse, la porphyrie ne fut pas alors reconnue, mais rétorspectivement, il est probable qu'il s'agissait d'une poussée de cette affection. Nous avons vu le tableau clinique parfois dramatique qui s'est développé au cours de sa dernière grossesse et qui a motivé son hospitalisation dans le service du Docteur Jamain . Certes, il est possible qu'aient existé en dehors de la grossesse deux autres poussées, l'une ayant motivé l'appendicectomie, l'autre ayant fait penser à la possibilité d'une cholécystite lithiasique; aucun argument ne permet de l'affirmer. Même en retenant cette hypothèse, le fait qu'au cours de deux grossesses sur trois une attaque de porphyrie soit apparue nous autorise à penser que la gravidité peut déclencher une poussée d'une porphyrie jusqu' là latente, la particulière gravité de la dernière poussée, alors que l'état de la malade s'est sensiblement amélioré après la césarienne est de plus en faveur d'un rôle aggravant de la grossesse sur la porphyrie.

Quelques observations choisies parmi les plus typiques vont nous permettre d'illustrer ce problème.

O'Dwyer (80) rapporte l'observation d'une jeune femme qui fit tout au long de sa grossesse plusieurs poussées de porphyrie. Nous avons eu l'occasion de souligner les nombreux problèmes diagnostiques qui s'étaient alors posés.

Ici nous voulons simplement évoquer le rôle déterminant de la grossesse dans l'évolution de la porphyrie puisque celle-ci se manifeste par des signes graves à trois reprises, alors que pendant l'année qui suivit son accouchement, elle ne présenta aucune autre poussée. Certes, il faut noter qu'elle subit avant que le diagnostic ne soit fait une laparotomie pour suspicion de grossesse extra-utérine, qu'elle avait pris à plusieurs reprises des barbituriques. Cependant, sa première poussée en début de grossesse était survenue avant cette prise médicamenteuse et naturellement avant l'intervention puisque c'est elle qui l'avait motivée. Il n'est pas noté non plus de prise médicamenteuse dans les jours qui précèdèrent la dernière attaque.

Tricomi et Baum (92) rapportent un cas où l'aggravation de la porphyrie est manifeste pendant la grossesse : une 4ème geste qui avait eu précédemment deux fausses-couches spontanées et un accouchement normal est hospitalisée au terme de 7 mois 1/2 pour état confusionnel et agitation associés à des douleurs abdominales et lombaires sévères. Elle avait présenté de tels signes six semaines auparavant. Le diagnostic fut d'emblée évoqué devant la symptomatologie clinique et confirmé par la présence de porphobilinogène dans les urines. Devant l'importance des signes psychiques, la malade fut transferrée en neuro-psychiatrie, dont elle sortit au bout de quelques jours, après une amélioration très nette. Elle devait accoucher près du terme d'une fille vivante et de poids normal. Elle fut suivie ensuite pendant quelques mois et ne présenta pas de nouvelles manifestations; les auteurs rapportent cependant deux autres observations où le rôle aggravant de la puerpéralité est incertain.

Capetanakis, Lewis et Wentz (18) rapportent un cas plus complexe : une femme de 36 ans, 3ème geste, fut hospitalisée près du terme pour des douleurs abdominales diffuses, nausées et vomissements. L'émission d'urines rouges foncées devait faire rechercher les porphyrines et les résultats furent positifs. Cependant l'existence de signes de toxémie gravidique : tension artérielle à 16/10 lors de l'admission, protéinurie importante, peut faire discuter, non seulement le rôle déclenchant de la porphyrie sur la toxémie - nous y reviendrons dans le chapitre suivant - mais également, si on admet qu'il faut dissocier les deux affections, la responsabilité de chacune d'elles dans les signes observés et dans l'amélioration manifeste qui suivit un accouchement provoqué par rupture des membranes et perfusion d'ocytociques.

Dust et Krembs (31) font état de quatre observations :

Dans la première, la malade fit une poussée de porphyrie dans les suites de couches, mais l'emploi de barbituriques à ce moment là permet de penser que c'est plutôt l'usage de ces médicaments que la grossesse elle-même qui est responsable de la poussée.

Une deuxième observation souligne une attaque de prophyrie où dominait le syndrome psychiatrique à deux grossesses successives, alors qu'aucun antécédent ne permet de penser que la malade ait présenté d'autres attaques.

Le troisième cas est celui d'une jeune femme qui fut hospitalisée trois semaines après un accouchement pour un syndrome douloureux pelvien et des manifestations neurologiques non systématisées. Une recherche systématique montra la présence de porphyrines dans les urines. Cette malade devait faire par la suite de nouvelles poussées, en dehors de toute grossesse.

La dernière observation par contre témoigne de l'influence néfaste de la grossesse sur la porphyrie. A l'occasion de quatre grossesses, la malade présenta des vomissements très importants, accompagnés plusieurs fois de douleurs abdominales et surtout d'un syndrome neuro-psychiatrique qui entraîna son hospitalisation en service spécialisé. Le diagnostic de porphyrie fut porté lors de la dernière hospitalisation. Il semble bien que l'état de la malade ait été satisfaisant dans l'intervalle des grossesses.

Whittaker et Whitehead (102) ont opéré pour " Kyste de l'ovaire tordu ", diagnostic inexact nous l'avons dit,une jeune femme de 21 ans qui présentait des douleurs abdominales avec constipation sévère et vomissements. La porphyrie devait être diagnostiquée dans les suites opératoires et la malade devait décéder. Que l'intervention et l'anesthésie aient joué un rôle déterminant dans cette issue fatale est probable, cependant les premières manifestations de l'affection étaient survenues avant l'intervention et quelques jours seulement après la fécondation , car c'est l'autopsie qui retrouva un foetus très jeune dans l'utérus. Les auteurs notent qu'une autre malade dont la porphyrie était connue fit deux poussées d'intensité moyenne lors d'une grossesse, alors qu'une troisième qui présentait une porphyrie latente eut trois grossesse normales.

James et ses collaborateurs (53) relatent le cas d'une femme de 22 ans,

chez laquelle une porphyrie aiguë fut reconnue lors d'une première grossesse, mais elle avait pris alors des barbituriques. Après une deuxième poussée discrète quelques mois plus tard, elle fit une attaque sévère lors d'une deuxième grossesse : syndrome abdominal associé à un déficit moteur , à une hypertension artérielle et à une discrète protéinurie, au terme de 7 mois, en dehors de toute prise médicamenteuse. Elle fut césarisée près du terme. Dans les suites immédiates sa tension artérielle resta élevée, puis progressivement tout rentra dans l'ordre; deux ans plus tard, la malade était bien portante et n'avait pas refait d'accident grave.

Waldenström (97) rapportent deux cas de poussée de porphyrie aiguë chez des femmes enceintes : toutes les deux moururent.

Vine, Shaffer, Pauley et Margolis (95) font état de l'observation d'une femme de 22 ans qui développa dans le premier trimestre de sa première grossesse un syndrome neuro-psychiatrique sévère : atteinte paralytique des membres supérieurs progressivement extensive, désorientation psychique et manifestations hystériques. Elle se plaignait de douleurs abdominales. Après les hésitations diagnostiques sur lesquelles nous avons précédemment insisté, la porphyrie fut affirmée par les recherches biologiques demandées systématiquement devant le tableau clinique. La malade avorta et quelques jours plus tard mourrut par paralysie respiratoire. Aucun antécédent, à l'exception d'une " dépression nerveuse " ne permet d'affirmer qu'elle ait présenté des poussées antérieures.

La malade de Reidenberg et ses collaborateurs (87) devait également décéder après une poussée apparue au cours d'une grossesse. Le diagnostic chez cette femme était connu avant qu'elle ne devint enceinte; elle présenta, alors qu'elle était enceinte de 4 mois une atteinte neurologique et un dysfonctionnement rénal qui fit poser l'indication d'avortement thérapeutique. Celui-ci fut pratiqué sous rachi-anesthésie, mais ne fut pas suivi d'amélioration. Seize jours plus tard au contraire une paralysie respiratoire devait entraîner l'exitus.

Zilliakus et Kalhio (104) rapporte le cas d'une femme de 27 ans, 2ème geste, dont la porphyrie avait été diagnostiquée avant toute grossesse. Elle fit une poussée grave au cours du 3ème mois de sa première grossesse qui fit pratiquer un avortement thérapeutique. Deux ans, plus tard, au cours d'une nouvelle grossesse, elle présenta encore des manifestations abdominales de

porphyrie, mais refusa l'avortement thérapeutique qui lui était proposé. La grossesse se déroula normalement pendant le deuxième trimestre, mais au cours du dernier trimestre, elle présenta un état éclampsique qui fit pratiquer une césarienne sous anesthésie épidurale. Dans les suites opératoires, elle présenta des manifestations neurologiques (contracture de l'hémicorps droit et déficit moteur), des douleurs abdominales et lombaires,et surtout un syndrome psychiatrique qui motiva son hospitalisation en service spécialisé. La recherche du porphobilinogène était fortement positive. Elle devait décéder peu après par atteinte bulbaire.

Caderas de Kerlaau (15) rapporte une observation qui souligne d'une manière particulièrement démonstrative le rôle néfaste de la grossesse sur la porphyrie. Sur trois épisodes de porphyrie aiguë, deux particulièrement graves surviennent au cours de grossesses, dans le premier et dans le dernier trimestres ! L'interruption de la grossesse, par avortement spontané lors du premier épisode, par césarienne dans l'autre cas, amène une amélioration spectaculaire.

Vannotti (93) partage également cette opinion : il a observé 8 cas de femmes enceintes qui ont présenté des poussées de porphyrie lors de leurs grossesses, 5 des femmes moururent, 3 autres virent leur état s'améliorer après l'interruption spontanée de la grossesse.

Neilson D.R. et Neilson R.P. (78) ont rassemblé 3 observations personnelles dont deux témoignent également du rôle défavorable de la grossesse : La première est celle d'une primigeste de 25 ans, qui fit une poussée particulièrement sévère avec manifestations convulsives et coma, tachycardie importante au 3ème mois de sa grossesse. Elle présentait des antécédents d'instabilité nerveuse mais n'avait jamais fait auparavant de poussée caractérisée. Elle devait avorter et mourir quelques jours après par paralysie respiratoire. Le deuxième cas concerne également une primigeste. Elle avait présenté des poussées antérieures de porphyrie non diagnostiquées. Elle fit une attaque particulièrement violente lors du deuxième mois de sa grossesse avec un important déficit moteur, une confusion mentale, des hallucimations, des convulsions, un avortement thérapeutique fut pratiqué sous rachianesthésie. Il y eut d'abord une amélioration passagère, mais la malade devait décéder au bout de quelques semaines après avoir développé des paralysies bulbiares.

Dans le cas de Kehoe (54), il y a également une aggravation manifeste de la porphyrie par la grossesse : La malade fit en effet une poussée de porphyrie à chaque grossesse : elle en eut sept et avorta d'ailleurs six fois.

Weiss (100), Patric et Mooney (83), Nesbitt (79), Dean (24-25), Palmer (81) ... soulignent également le rôle néfaste de la grossesse sur l'évolution de la porphyrie.

Cependant, quelques auteurs ne sont pas d'accord sur ce rôle aggravant de la grossesse :

Rawlings (86) note que chez une malade, chez laquelle une porphyrie avait été découverte une année plus tôt, la survenue d'une grossesse ne déclanche pas de nouvelle poussée. Sa grossesse et son accouchement se déroulèrent normalement.

Chez une malade de Freedman, Yeagley et Brooks (35), qui présentait des poussées de porphyrie très rapprochées, une grossesse survint au cours d'une courte rémission. Elle fit une poussée au tout début de sa grossesse, mais son état devait s'améliorer ensuite, et cette amélioration persista jusqu'à l'accouchement, et se maintint d'ailleurs dans les mois qui suivirent. Mazza (72) pense également qu'on ne peut attribuer à la grossesse elle même de rôle aggravant, mais que les médicaments ingérés au cours de la grossesse sont responsables de l'aggravation observée. D'autres auteurs partagent, au moins partiellement cette opinion.

Ainsi, malgré les quelques divergences dont nous venons de faire état, la majorité des auteurs confirment l'impression que nous avions à partir de notre propre observation : la grossesse est susceptible de déclencher une poussée et fréquemment cette poussée est particulièrement grave. Il faut certes reconnaître pour tempérer cette affirmation que les seuls cas publiés - ou pratiquement les seuls - sont ceux où la grossesse ne s'est pas déroulée normalement. Il est probable qu'un certain nombre de femmes atteintes de porphyrie sont devenues enceintes et n'ont présenté aucune manifestation de la maladie au cours de leur grossesse et ces cas n'ont alors donné lieu à aucune publication.

Pour avoir une vue rigoureusement exacte du problème, il faudrait pouvoir comparer la fréquence des poussées de porphyrie et leur gravité chez les femmes atteintes de cette affection qui sont devenues enceintes, par rapport à la fréquence des poussées et à leur gravité en général, chez des femmes du même âge atteintes de porphyrie aiguë.

La relative rareté de cette affection rend malheureusement une telle comparaison pratiquement impossible, d'autant plus que dans les observations rapportées, si elles ne traitent pas tout spécialement de l'association porphyrie et gravidité, le déroulement d'éventuelles grossesses n'est qu'exceptionnellement précisé.

De plus, il est parfois difficile, dans le déclenchement et l'aggravation des poussées observées de faire la part de ce qui revient à la grossesse elle-même et de ce qui revient à une prise médicamenteuse ; il est bien certain qu'en début de grossesse, la fréquence de petits troubles mineurs, et tout particulièrement de troubles du sommeil, peut conduire à prescrire si la porphyrie était méconnue des sédatifs, notamment des barbituriques. Des drogues peuvent-être employées au moment de l'accouchement ou encore dans un but abortif ; il est certain que dans un cas de Pigeaud (84) par exemple la quinine employée dans un but abortif est plus vraisemblablement responsable de la poussée de porphyrie observée que la grossesse. Dean (24 et 25) fait également état d'une femme qui avait pris des barbituriques en début de grossesse et qui fit secondairement une attaque sévère de porphyrie. Il faut se garder cependant d'attribuer un rôle exagéré à l'emploi intempestif de médicaments: nous ne sommes pas d'accord en particulier avec la statistique de Mazza et ses collaborateurs (72), qui fait état de prises médicamenteuses dans près de la moitié des cas de porphyrie observés chez la femme enceinte. Tous les cas que rapporte Mazza faisant partie de notre bibliographie, il nous a été facile d'apporter quelques corrections à cette statistique , la plupart du temps en effet, les drogues incriminées n'ont été données que bien après le début des manifestations de la porphyrie, dans le but justement de les traiter, alors que le diagnostic n'avait pas encore été fait. Bien souvent aussi, l'aggravation ne s'est produite que longtemps après la cessation de toute prise médicamenteuse néfaste. Nous l'avons signalé dans les observations que nous rapportons.

Aussi, et malgré ces réserves, pensons-nous pouvoir affirmer que la grossesse peut-être par elle-même un facteur déclenchant d'une porphyrie jusque là latente et qu'elle est souvent à l'origine de poussées particulièrement graves.

D'ailleurs, la mortalité est particulièrement élevée puisqu'elle atteint près de 60 % des femmes lorsque la poussée survient au cours de la première grossesse, et 40 à 45 % lorsqu'elle survient chez des multipares. Ces chiffres sont plus élevés que ceux que l'on observe habituellement chez les porphyriques,

et la plupart des observations sont récentes et par conséquent un grand nombre de malades ont pu bénéficier des techniques de réanimation modernes. Cette différence entre la mortalité plus élevée chez les primigestes par rapport aux multipares est soulignée par plusieurs auteurs, et tout particulièrement par Neilson R.P. et Neilson D.R. (78). C'est encore à notre avis une preuve supplémentaire du rôle aggravant de la grossesse vis-à-vis de la porphyrie, de même que le fait que la majorité des observations concerne des primigestes.

Deux périodes de la grossesse paraissent particulièrement critiques dans cette association porphyrie et grossesse : le premier trimestre et la fin de la grossesse, avec la période de l'accouchement et des suites de couches immédiates. Au contraire, au cours du deuxième trimestre existe un calme relatif.

Le rôle aggravant de la grossesse sur la porphyrie nous parait donc établi, mais il faut bien avouer notre ignorance dès que l'on veut essayer de l'expliquer. Certes, certains auteurs, en se référant au rôle néfaste des oestrogènes puisqu'ils sont susceptibles de faire apparaître une porphyrinurie (Welland et collaborateurs (101) ont voulu voir dans l'imprégnation oestrogénique massive de la grossesse le facteur déclenchant de la poussée de porphyrie. En fait, on comprendrait mal alors pourquoi toutes les grossesses ne déclencheraient pas une poussée, encore qu'on puisse admettre que le facteur déclenchant soit plutôt dû à un déséquilibre hormonal en faveur des oestrogènes plutôt qu'à l'importance en valeur absolue de l'imprégnation oestrogénique. On comprendrait de toute manière mal pourquoi certaines poussées ne surviendraient que dans les suites de couches, après la chute brutale de l'imprégnation oestro-progestative de l'organisme maternel.

En fait, il semble que la grossesse, par les nombreuses modifications métaboliques et immunologiques qu'elle entraîne soit capable de perturber un équilibre déjà précaire chez le porphyrique : ce n'est certes pas une explication des poussées de l'affection, mais certainement une manière de concevoir leur plus grande fréquence et leur plus grande gravité pendant la grossesse, tout en admettant que la grossesse n'entraine pas systématiquement une poussée aiguë.

En conclusion de ce vaste chapitre de l'association porphyrie aiguë intermittente et grossesse, nous pensons pouvoir affirmer le rôle néfaste de la grossesse sur la porphyrie, malgré quelques opinions divergentes.

oOo

RETENTISSEMENT DE LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE SUR LA GROSSESSE ET SUR LE FOETUS

Le chapitre précédent nous a permis de préciser les effets de la grossesse sur la porphyrie aiguë et de conclure au rôle néfaste de la grossesse. Il nous faut maintenant envisager le problème inverse et étudier les effets de la porphyrie sur la grossesse et sur le foetus.

Notre propre observation ne nous permet que peu de commentaires sur ce sujet. Nous avons vu que Madame R avait fait une poussée probable de porphyrie au cours de sa deuxième grossesse et qu'elle avait accouché normalement à terme d'un garçon vivant de poids normal. Lors de la dernière grossesse, celle où nous avons vu la jeune femme et où nous avons affirmé le diagnostic de porphyrie aiguë intermittente, nous avons noté des signes de souffrance foetale qui ont été un argument supplémentaire pour poser l'indication de la césarienne au terme de 7 mois, l'enfant, nous l'avons dit pesait 1,660 kg. Il cria aussitôt, mais on nota un liquide amniotique teinté. Les recherches de porphyrines chez l'enfant ont été négatives, Malgré sa prématurité, le nouveau-né s'est développé d'une manière satisfaisante dans ses premières semaines de vie.

Mais nombreuses sont les observations où il est fait mention d'avortements spontanés :

Celle de Kehoe (54) est certainement le plus caractéristique : cette femme fut bien portante jusqu'à l'âge de 19 ans où elle devint pour la première fois enceinte. Elle fit alors une première poussée de porphyrie aiguë. Elle devait néanmoins mener sa grossesse jusqu'à son terme et accoucher d'un enfant vivant et normalement constitué. Mais, dans les dix années suivantes, elle devait à nouveau devenir six fois enceinte. A chaque fois, elle fit une poussée de porphyrie, à chaque fois elle avorta dans les premiers mois.

Nesbitt (79) rapporte également deux observations d'association porphyrie et grossesse : Dans la première, une jeune femme de 24 ans qui avait eu une première grossesse normale présenta lors de la deuxième une poussée de porphyrie et fit un avortement spontané au terme de 2 mois. La porphyrie s'aggrava d'ailleurs secondairement et la malade mourut. La deuxième observation concerne d'ailleurs la soeur de la précédente ; Celle-ci eut également une première grossesse normale, mais fit un avortement spontané lors de la deuxième qui fut immédiatement suivi d'une poussée de porphyrie. Une troisième grossesse se déroula normalement.

Dans l'observation de Vine, Shaffer, Pauley et Margolis (95), c'est également par un avortement spontané au terme de 3 mois que se termina la grossesse après une poussée extrêmement sévère de porphyrie; la malade devait d'ailleurs décéder peu après.

L'une des malades dont Neilson R.P. et Neilson D.R. (78) rapportent l'observation a également avorté en début de grossesse et est décédée quelques jours plus tard : il faut cependant souligner que le diagnostic de porphyrie n'avait pas été fait avant l'avortement et que la suspicion devant les signes observés d'une lésion intra-crânienne expansive avait fait pratiquer une ventriculographie. La fausse-couche se produisit le lendemain de cet examen.

Vanotti (93) souligne également la fréquence des avortements chez les femmes atteintes de porphyries. Pour cet auteur d'ailleurs, l'interruption de la grossesse a un effet favorable sur l'évolution ultérieure de la porphyrie.

Une malade de Petrie (83) fit lors de sa deuxième grossesse un avortement au 3ème mois et présenta aussitôt après une poussée de porphyrie aiguë intermittante.

L'une des malades de Durst et Krembs (31) avait eu quatre avortements sur onze grossesses, mais il n'est pas signalé dans l'observation de poussée de porphyrie au cours des grossesses interrompues. Il en est de même chez une jeune femme dont le cas est rapporté par Tricomi et Baum (92) : deux avortements spontanés, sans qu'il soit fait mention de poussée de porphyrie, avant une troisième grossesse qui devait être menée jusqu'à terme. Dans un cas de Mazza (72) la malade, une grande multipare (treize grossesses) avait également eu quatre avortements spontanés, mais sans manifestations de porphyrie.

Tels sont les cas les plus typiques où un avortement spontané a marqué

la fin de la gestation. La fréquence de ce mode d'interruption de la grossesse parait ainsi bien plus grande que dans l'ensemble de la population. Dans la plupart des cas, l'avortement peut s'expliquer par le retentissement sévère de la porphyrie sur l'état maternel.
Cependant la fréquence des fausses-couches parait anormalement élevée chez des femmes qui présentaient une porphyrie latente ou une crise légère, ce qui suggère que la porphyrie peut en elle-même être à l'origine d'une interruption précoce de la grossesse.

Mais la porphyrie semble également pouvoir retentir fâcheusement sur la grossesse sans pour autant entraîner son interruption :

James, Rudolph et Abbot (53) rapportent en effet l'observation suivante : une jeune femme de 21 ans avait été césarisée au terme de 7 mois 1/3 lors d'une première grossesse pour une hypertension artérielle importante, ne cédant pas autraitement médical. Lors d'une deuxième grossesse, après d'ailleurs une première période où les vomissements gravidiques étaient particulièrement importants, s'installa une hypertension qui devait se maintenir autour de 17/12 jusqu'à une césarienne pratiquée celle-ci au terme de 8 mois 1/2. Ultérieurement, la tension devait baisser, mais avec un certain retard d'ailleurs, pour ne revenir à un chiffre normal que deux mois après. Certes, l'hypertension artérielle est un signe de la porphyrie, et la malade fit une poussée de l'affection au cours de chaque grossesse. Cependant l'hypertension se maintint même pendant les plans de rémission de la porphyrie et n'apparut qu'en fin de grossesse : elle peut donc être considérée comme une complication de la grossesse plutôt que comme un signe de la porphyrie.

L'observation de Capetanakis et ses collaborateurs (18) est encore plus évocatrice, puisqu'ils décrivent chez une deuxième pare qui présentait une porphyrie aiguë intermittente et avait au moment de l'hospitalisation des urines rouges avec présence de porphyrines et de porphobilinogène un véritable état pré-éclamptique : protéïnurie importante, tension artérielle à 16/10, douleurs abdominales diffuses avec nausées et constipation. On voit que la plupart de ces signes peuvent être attribués à la porphyrie, cependant, jamais à notre connaissance, il n'a été noté d'albuminurie importante dans la porphyrie. Il n'y avait d'autre part aucun signe neuro-psychiatrique. Nous pensons, comme les auteurs qui rapportent ce cas qu'il s'agissait bien d'un

état pré-éclamptique surajouté et non de simples signes de porphyrie. L'accouchement fut déclenché par rupture artificielle des membranes et perfusion intraveineuse d'ocytociques. La malade accoucha d'un garçon de 3,200 kg, en bonne santé; en 48 heures, l'état de la mère s'améliora de manière spectaculaire. Il nous semble que l'amélioration aurait été beaucoup plus lente s'il ne s'était agi que de signes de porphyrie.

Il est plus complexe de faire la part d'un état éclamptique et de la porphyrie dans l'observation rapportée par Zilliakus et Kalhio (10⁴) : Il s'agit d'une femme de 27 ans qui, lors de sa première grossesse avait présenté pendant le premier trimestre une poussée assez sévère de porphyrie, laquelle était d'ailleurs connue. La grossesse fut interrompue par avortement thérapeutique. Lors d'une nouvelle grossesse, la malade fit également au début une poussée certaine de porphyrie confirmée par les recherches biologiques. Cette fois, elle refusa l'avortement thérapeutique et d'ailleurs son état s'améliora au cours du deuxième trimestre. Mais, au début du 7ème mois, elle présenta une hypertension artérielle et des oedèmes. Son état s'aggrava rapidement, et elle fut hospitalisée pour céphalées intenses et nausées au terme de 7 mois. Sa tension artérielle fut notée à 21/12 lors de l'admission, la protéinurie à 1 g °/₀₀. La malade était désorientée, diplopique et présentait une baisse importante de l'acuité visuelle. Les bruits du coeur fatal étaient normaux. Malgré l'administration de largactil et de sérum glucosé hypertonique, une crise convulsive survint qui fut contrôlée par l'administration d'évipan et d'opiacés, puis par largactil et péthidine. Une césarienne fut pratiquée au terme de 7 mois1/2 sous anesthésie épidurale.L'enfant survécut malgré sa prématurité. L'état de la malade ne s'améliora cependant pas franchement dans les suites opératoires. Des phases d'agitation alternèrent avec des périodes de calme, l'oligurie s'aggrava, la malade se plaignit à nouveau de douleurs abdominales et dorsales. La tension artérielle avait baissé, mais une perfusion d'hypotenseurs avait été installée. Le porphobilinogène était présent en abondance dans les urines. Alors que l'état de la malade paraissait amorcer une amélioration, elle mourut brusquement. L'autopsie ne montra rien d'anormal au niveau du système nerveux.

Naturellement, cette observation peut susciter de nombreux commentaires : tous les signes ou presque peuvent être attribués à la porphyrie, et notamment les crises convulsives; cependant, la brusque et importante poussée hyperten-

sive, avec des oedèmes et discrète protéinurie qui précède cette crise convulsive permet de penser qu'il y avait deux éléments en cause : la porphyrie d'une part et un état éclamptique d'autre part.

Petrie (83) fait également état de signes plus mineurs de toxémie gravidique chez une de ses malades.

James et ses collaborateurs (53) notent une hypertension isolée en fin de grossesse chez une femme dont la porphyrie était connue et qui avait présenté une poussée en début de grossesse, mais qui ne présentait pas alors de signes de porphyrie, en dehors d'une excrétion exagérée de porphyrines et de leurs précurseurs. La malade fut césarisée près du terme. Sa tension artérielle revint lentement à la normale.

Rapportons également le cas d'une malade de Tricomi et Baum (92), primipare de 18 ans, qui lors d'une grossesse qui s'était déroulée jusque là normalement fit quelques jours avant son accouchement une poussée de porphyrie et accoucha d'un enfant mort-né, sans qu'on puisse trouver d'autre explication à cette mort in utéro- que la porphyrie.

De nombreux auteurs soulignent d'autre part la fréquence des vomissements graves en début de grossesse chez les femmes atteintes de porphyrie : Une malade de Durst et Krembs (31) en particulier eut de nombreuses hospitalisations pour ce motif au cours de grossesses successives. Etant donné la fréquence générale des vomissements gravidiques, étant donné que la porphyrie s'accompagne par elle-même de vomissements abondants lorsqu'elle se manifeste par des signes abdominaux, nous n'avons pu nous faire une opinion précise sur ce sujet.

Avant d'aborder l'important problème du pronostic foetal, précisons que lorsque le principe de l'accouchement par les voies naturelles a été admis celui-ci se déroule habituellement normalement, à terme ou près du terme. Naturellement toute drogue nocive doit être proscrite pendant le travail.

Le pronostic foetal apparaît d'après ce que nous venons de dire lourdement grevé. Il l'est surtout par la fréquence des avortements spontanés sur laquelle nous avons insisté. Il l'est aussi par les avortements thérapeutiques qui ont pu être pratiqués, par la nécessité fréquente d'extraire l'enfant par césarienne à un terme encore peu avancé de la grossesse, en donnant ainsi naissance à de grands prématurés. Naturellement, il peut- l'être par le décès ma-

ternel avant l'extraction d'un nouveau-né à un stade de viabilité, par les complications possibles de la grossesse à son stade terminal.

Mais, en dehors de ce dernier cas, si la grossesse peut-être prolongée jusqu'à un terme suffisant, l'enfant nait vivant et normalement constitué : nous n'avons noté qu'un cas de mort in-utéro en fin de grossesse, sans qu'une autre explication que la porphyrie puisse être donnée (cas de Tricomi et Baum (92) et un seul cas où un enfant né au voisinage du terme d'une mère qui venait de présenter une poussée de porphyrie, décédait quelques heures après sa naissance (observation de Hugues (51)).

Naturellement, si la mère présentait dans les jours précédant l'accouchement une élaboration massive de porphyrines, l'enfant peut excréter ces pigments, mais cette excrétion est transitoire et porte sur les pigments, maternels qui ont traversé la barrière placentaire. L'enfant ne présente aucune manifestation clinique, ce qui est une preuve supplémentaire de la non toxicité des pigments porphyriques et de leurs précurseurs.
Il s'agit d'une " porphyrie passive " qui disparait en quelques jours. Dans notre observation les recherches biologiques dans les urines du nouveau-né furent négatives, mais Woody (103) a trouvé des coproporphyrines, des uroporphyrines et des traces de porphobilinogène dans les urines d'un nouveau-né le premier jour après la naissance. Le deuxième jour il n'y avait plus de porphobilinogène,ni d'uroporphyrines et les coproporphyrines étaient dix fois moins abondantes. James et ses collaborateurs (53) et de nombreux autres auteurs ont confirmé ce fait.

Naturellement, l'enfant peut- être porteur de la tare génétique dont dépend la porphyrie et de ce fait, le pronostic à distance doit être réservé.

Soulignons également que James, Rudoloh et Abbot (53) ont recherché les coproporphyrines, les uroporphyrines, le porphobilinogène et l'acide δ amino-lévulinique dans le lait maternel, les recherches furent négatives. Dans le liquide amniotique, les auteurs notent la présence en quantité importante de corpoporphyrines et d'uroporphyrines, mais pas de porphobilinogène ni d'acide δ amino-lévulinique. (Il existe dans le liquide amniotique normal de très faibles quantités de coproporphyrines).

Ces mêmes auteurs ont dosé périodiquement, dans les urines maternelles,

les porphyrines et leurs précurseurs avant, pendant et après la grossesse chez une porphyrique connue. Les excrétions furent dans l'ensemble plus élevées pendant la grossesse, surtout au cours des deux premiers trimestres (la malade fit une poussée de porphyrie en début de grossesse), mais cette observation reste unique à notre connaissance et ne permet donc aucune conclusion.

Notons enfin que l'examen histologique de placenta, chaque fois qu'il a été pratiqué comme cela fut fait dans le cas que nous rapportons, ne montre aucune anomalie caractéristique.

Ainsi, la porphyrie parait avoir un retentissement néfaste sur la grossesse : Elle semble favoriser l'apparition en fin de grossesse de signes prééclamptiques, car nous les avons retrouvé avec une fréquence qui ne peut être une simple coïncidence. Mais surtout, elle est à l'origine de nombreuses interruptions précoces de la grossesse. Le pronostic foetal est ainsi lourdement grevé, mais si la grossesse a pu être prolongée jusqu'à un terme suffisant, l'enfant nait sain. Il peut éliminer transitoirement les porphyrines maternelles qui ont traversé la placenta. Naturellement, il peut-être porteur de la tare génétique responsable de la porphyrie, ce qui doit faire réserver la pronostic d'avenir.

oOo

PROBLEMES THERAPEUTIQUES SOULEVES PAR L'ASSOCIATION

PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE ET GROSSESSE

Le dernier problème que nous devons envisager dans le cadre de l'association porphyrie aiguë intermittante et grossesse est celui de la conduite à tenir en sa présence. On conçoit naturellement son importance, mais on doit d'emblée souligner l'extrême difficulté qu 'offre la pose des indications thérapeutiques.

Il va de soi que le traitement général de la porphyrie s'impose, et au premier chef, le traitement préventif, comportant en particulier la suppression de tout médicament néfaste, barbituriques, sulfamides, oestrogènes, etc... Nous l'avons décrit lorsque nous avons envisagé la porphyrie aiguë intermittente dans la première partie de notre exposé et nous n'y reviendrons pas. Nous n'aurons en vue dans ce chapitre que les problèmes particuliers qui se posent du fait de l'existence de la grossesse en plus de la porphyrie.

Rappelons tout d'abord les problèmes qui s'étaient posés chez notre propre malade ; ils étaient particulièrement délicats à résoudre en raison du terme de la grossesse, lorsque nous avons vu la malade pour la première fois : 6 mois 1/3 : terme qui rendait difficile la décision d'interrompre la grossesse : trop avancé pour proposer un avortement thérapeutique (nous discuterons plus loin l'opportunité de l'avortement thérapeutique dans l'association porphyrie et grossesse), terme trop précoce pour pratiquer une césarienne. Nous avons donc au début essayé de temporiser, en prescrivant à notre malade le traitement général des porphyries. Cependant, l'absence d'amélioration de l'état maternel,l'apparition d'une souffrance foetal nous obligèrent à poser l'indication d'une césarienne au terme de 7 mois. Nous ne nous dissimulions pas les dangers d'une telle attitude : gros risque de mort ou de graves séquelles pour le nouveau-né étant donné sa grande prématurité, incertitude d'obtenir une amélioration chez la mère, mais la poursuite de la grossesse nous a paru comporter un risque encore plus grand tant pour la mère que pour le foetus.

L'évolution devait nous donner raison : l'enfant survécut et se développa d'une manière satisfaisante malgré sa prématurité. L'état de la mère s'améliora après l'intervention, malgré une discrète rechute trois semaines après. Il va de soit que nous avions pris toute les précautions anesthésiques nécessaires. Il nous a paru légitime, chez cette femme dont c'était le troisième enfant et qui avait fait une poussée de porphyrie lors de deux grossesses de pratiquer une ligature résection des trompes.

Nous allons maintenant essayer de discuter l'attitude thérapeutique à la lumière des observations que nous avons retrouvées, en l'illustrant par quelques exemples et en l'envisageant par rapport au moment de la grossesse.

Dans les premiers mois de la gestation, l'avortement thérapeutique pouvait paraître légitime : nous avons souligné le rôle aggravant de la grossesse sur la porphyrie tout particulièrement pendant le premier trimestre et la fréquence des avortements spontanés qui pour certains entraînent une amélioration de l'état maternel.

De fait, certains auteurs ont pratiqué cette intervention avec des résultats encourageants : C'est le cas de Zilliakus et Kalhio (104) : la malade dont ils rapportent l'observation, avait présenté une poussée de porphyrie - l'existence de celle-ci était connue depuis plus d'un an - au cours du premier trimestre de sa première grossesse. Le caractère sévère de la poussée, et en particulier l'existence d'une tachycardie importante fit poser l'indication d'interrompre la gestation. L'état de la malade devait s'améliorer après cette intervention. Elle fut à nouveau enceinte l'année suivante, mais cette fois refusa l'avortement thérapeutique qui lui était proposé. Dans l'immédiat d'ailleurs, son état s'améliora, mais des complications sévères apparurent en fin de grossesse (nous les avons détaillées dans le chapitre précédent) et finalement, la malade devait décéder dans les suites de la césarienne pratiquée devant ces accidents. Watson (98) rapporte également un cas où l'avortement thérapeutique eut un effet heureux sur l'état de la malade.

Mais d'autres auteurs au contraire ont vu malgré l'avortement thérapeutique l'évolution de la porphyrie se poursuivre et même s'aggraver pour aboutir finalement au décès de la malade, ce qui pose d'ailleurs le problème du rôle néfaste de l'intervention en elle-même et de l'anesthésie : Reidenberg et Farber (87) rapportent un tel cas : une jeune femme connue pour présenter

une porphyrie aiguë intermittente est admise à l'hôpital au cours du 4ème mois de sa première grossesse pour une poussée où dominait les symptômes nerveux, mais il existait aussi une discrète insuffisance rénale. On pratiqua par hystérotomie l'interruption de la grossesse, mais le troisième et le quatrième jours son état s'aggrava. La malade mourut finalement le 16ème jour après l'intervention par paralysie respiratoire.

Un cas analogue est rapporté par Neilson D.R. et Neilson R.D. (78) : Une primigeste de 26 ans présenta en tout début de grossesse une poussée particulièrement grave de porphyrie avec syndrome abdominal sévère, vomissements graves, déficit moteur important, prédominant aux extrémités, confusion mentale avec hallucinations et manifestations convulsives, des épisodes de tachycardie et des poussées hypertensives. Le diagnostic de porphyrie fut affirmé par les recherches biologiques, et l'existence de signes cutanés particulièrement nets permit d'en faire une forme mixte. L'avortement thérapeutique fut décidé au terme de deux mois sous rachianesthésie, mais il n'entraîna pas d'amélioration franche dans l'état de la femme qui devait décéder quelques semaines plus tard par paralysie bulbaire. L'avortement thérapeutique fut également suivi du décès de la femme au moment du retour de couches, après une aggravation immédiate dans l'observation que rapporte Markowitz (70).

Naturellement, cet avortement thérapeutique a été réservé à des cas particulièrement sévères et dans un nombre trop restreint de cas pour pouvoir affirmer qu'il doit être systématiquement rejeté. Nous nous garderons donc d'avoir une position catégorique à ce sujet : nous pensons simplement qu'il ne peut se discuter que dans de rares cas, d'autant plus que fréquemment, l'orsqu'une poussée est survenue en début de grossesse, une amélioration spontanée s'observe au cours du deuxième trimestre et persiste souvent par la suite.

A la fin de la grossesse, période où on observe fréquemment également une aggravation de la porphyrie, l'attitude thérapeutique, sans pouvoir être codifiée dans la cadre rigide d'un schéma, est plus facile à déterminer : si l'état maternel n'est pas particulièrement grave, il semble que l'attitude la plus logique soit d'attendre l'accouchement spontané.

Naturellement la malade sera hospitalisée pour permettre une surveillance rigoureuse et il sera nécessaire d'être très sobre dans les prescriptions médicamenteuses, en dehors des drogues justifiées par la prophyrie. Cette sobriété

thérapeutique doit tout particulièrement être respectée au moment du travail. Celui-ci se déroule le plus souvent dans des conditions satisfaisantes; l'enfant nait vivant et bien portant, l'état de la mère s'améliore. Parfois cependant, on observe une aggravation dans les suites immédiates : tel le cas de Hugues (51) où la malade décéda 7 heures 1/2 après l'accouchement et un cas de Watson (98).

Si des manoeuvres manuelles ou instrumentales paraissent nécessaires pour éviter en particulier des efforts expulsifs à la parturiente, ou encore lors de la réfection d'une éventuelle épisiotomie; il va de soit que l'anesthésie doit être particulièrement prudente.L'éther, l'halothane, le fluothane... peuvent être employées. Les curarisants et la péthidine ne paraissent pas contre-indiqués chez les porphyriques. Les anesthésiques barbituriques sont dans tous les cas à proscrire formellement. Il est naturellement justifié d'interdire l'allaitement à ces malades; pour empêcher la montée laiteuse il est préférable de ne pas employer d'oestrogènes, car on sait qu'expérimentalement ces substances peuvent provoquer une porphyrinurie.

Si par contre, dans la période terminale de la grossesse, la mère parait sévèrement atteinte par la porphyrie, il nous semble légitime d'interrompre la gestation. L'interruption sera la plus souvent réalisée par césarienne segmentaire en prenant les précautions anesthésiques dont nous avons déjà parlé. La césarienne pratiquée dans ces conditions permet dans la plupart des cas d'extraire un enfant vivant et s'accompagne habituellement d'une amélioration de l'état maternel. Cependant, certains cas furent suivis du décès de la malade, mais ces cas concernent surtout les atteintes particulièrement graves, notamment lorsque des complications étaient survenues en fin de grossesse, comme dans le cas de Zilliakus et Kalhio (104) que nous avons par ailleurs largement décrit, où la mère mourut peu de temps après la césarienne. Chez une malade de Capetanakis et ses collaborateurs (18), l'accouchement fut déclenché par rupture des membranes et perfusion d'ocytociques.

Naturellement, si on a posé l'indication d'une césarienne, une ligature des trompes peut se discuter, elle sera fonction de la fréquence et de la gravité des poussées, de la parité de la malade et naturellement du consentement de la femme. Nous avons réalisé une ligature-résection des trompes chez notre malade.

L'attitude thérapeutique est particulièrement délicate à codifier lorsqu'on voit la malade en poussée au cours du 7ème mois ou au début du 8ème. Intervenir trop précocement expose le foetus à une mort probable ou à des graves séquelles ultérieures, alors qu'il est impossible d'affirmer qu'on obtiendra une amélioration de l'état maternel par l'intervention. Nous pensons qu'il faut essayer au maximum de temporiser jusqu'à ce que l'enfant ait atteint une période de viabilité suffisante. C'est un tel problème que nous avons eu à résoudre, nous avons vu qu'il avait été résolu favorablement tant pour la mère que pour le nouveau-né.

Nous n'exposerons pas le traitement des poussées qui peuvent survenir dans les suites de couches, car il se confond alors avec le traitement des porphyries en dehors de la grossesse. Bornons-nous à souligner l'intérêt de prescriptions thérapeutiques limitées, connues pour ne pas être nuisibles. La malade et le personnel infirmier doivent être informés des dangers d'une thérapeutique intempestive.

Quelques points doivent encore être précisés dans la conduite à tenir au cours de cette association porphyrie et grossesse :

. L'enfant n'a besoin d'aucun traitement spécifique, mais naturellement, si les circonstances ont amené a césariser à un terme précoce, il doit souvent être placé pendant quelques semaines dans un service spécialisé. Comme il peut être porteur de la tare génétique responsable de la porphyrie, la prévention doit s'exercer systématiquement chez lui comme chez la mère et les parents doivent en être dûment informés.

. En cas d'avortement spontané (ou à plus forte raison d'ailleurs provoqué dans un but criminel), si un curettage s'impose, l'anesthésie devra comporter les précautions habituelles.

. L'apparition de complications distinctes de celles de la porphyrie, l'existence éventuelle d'une grossesse extra-utérine (nous avons rapporté un cas de grossesse abdominale) nécessitent leur traitement propre sous réserve de prendre les mesures préventives imposées par la porphyrie.

. Enfin, il parait légitime de déconseiller une nouvelle grossesse, nous ne pensons pas toutefois que la ligature des trompes puisse être systématiquement proposé; outre que l'aggravation de la porphyrie n'est pas constante lors

de la grossesse, il nous parait préférable de ne pas envisager une intervention chirurgicale dont on connait les dangers dans le seul but de pratiquer la stérilisation de la femme. Elle ne sera discutée que si l'intervention est par ailleurs nécessaire, en particulier lors d'une césarienne. Nous avons déjà évoqué le problème dans ces conditions.

Ainsi l'attitude thérapeutique parait difficile à schématiser dans cette association porphyrie aiguë intermittente et grossesse, et bien souvent, elle est fonction de chaque cas particulier et dépend pour une large part du moment de la grossesse.

TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS DE PORPHYRIE AIGUE

INTERMITTENTE ET GROSSESSE

(par ordre chronologique)

N° d'ordre	Nom de l'auteur de la publication	Année de la publication	Nombre de cas rapportés	Numéro dans la bibliographie
1	MAASE	1924	1	68
2	WEISS	1925	2	100
3	WALDENSTROM	1937	2	96
4	KURT	1939	1	56
5	PALMER	1940	1	81
6	CORREL	1942	1	23
7	NESBITT	1944	2	79
8	COLEMAN	1948	1	22
9	LITTLE	1948	4	67
10	WOODY	1949	1	103
11	RAWLINGS	1950	1	86
12	FREEDMAN	1952	1	35
13	WATSON	1952	1	98
14	DEAN	1953 (ainsi que 1955 - 1956)	5	24 - 25 - 26
15	KEHOE	1953	1	54
16	MARKOVITZ	1954	1	70
17	MEYER	1954	1	74
18	VANNOTTI	1954	8	93

N° d'ordre	Nom de l'auteur de la publication	Année de la publication	Nombre de cas rapportés	Numéro dans la bibliographie
19	O'DWYER	1955	1	80
20	REIDENBERG	1955	1	87
21	DURST	1956	4	31
22	WHITTAKER	1956	3	102
23	DOBIN	1957	2	29
24	HUGUES	1957	1	51
25	PETERS	1957	1	82
26	VINE	1957	1	95
27	MORAES	1958	1	76
28	NEILSON	1958	3	78
29	TRICOMI	1958	4	92
30	EPPLE	1959	1	33
31	PIGEAUD	1960	1	84
32	CASERANO	1961	1	20
33	GOULD	1961	1	46
34	JAMES	1960	1	53
35	CADERAS DE KERLEAU	1962	2	15
36	PETRIE	1962	1	83
37	ROBERT D'ESHOUGES	1962	1	90
38	ZILLIAKUS	1962	1	104
39	FRIEDMAN	1963	1	36
40	MARKETTO	1963	1	69
41	CAPETANAKIS	1964	1	18
42	MAZZA	1964	4	72

Ainsi, en adjoignant notre propre observation, nous avons pu retrouver 75 cas d'association porphyrie aiguë et grossesse.

Nous voulons terminer par quelques remarques :

- Dans quelques observations, la présence de signes cutanés nets fait discuter une forme mixte. La deuxième observation de NEILSON R.P. et NEILSON D.R. (78), en particulier est une porphyrie mixte certaine. Nous n'avons pas distingué ces formes, car le pronostic et la conduite thérapeutique sont avant tout ceux de la porphyrie aiguë intermittente.

- Notre propos se limitait volontairement à la porphyrie aiguë intermittente dans son association à la grossesse. Disons cependant que dans nos recherches bibliographiques,nous avons retrouvé un cas de prophyrie cutanée chronique de l'adulte associée à une grossesse (LINAS J., SOLOMON M.L. FIGGE F.H.J. (65)) où la porphyrie fut améliorée pendant la grossesse, et un cas d'association porphyrie congénitale de Günther et grossesse (KENCH J.C., LANGLEY G.A., WILKINSON J.E. (55)) qui devait entrainer le décès de la malade.

oOo

C O N C L U S I O N

A propos d'un cas de porphyrie aiguë intermittente que nous avons observé au cours d'une grossesse et de cas similaires publiés dans la littérature, nous avons essayé de dégager les principaux problèmes posés par cette association :

Ils sont de quatre ordres :

- problèmes diagnostiques,
- retentissement de la grossesse sur la porphyrie,
- retentissement de la porphyrie sur la grossesse et sur le foetus,
- problèmes thérapeutiques.

. Le diagnostic de prophyrie aiguë est aisé si l'on y pense, l'examen des urines permettant de l'affirmer. Malheureusement cette affection rare est souvent méconnue et de multiples erreurs sont commises. Il est fréquent devant le syndrome douloureux abdomino-pelvien et le retard de règles de penser à la possibilité d'une grossesse éctopique. Ce diagnostic a été porté 5 fois à tort. Mais suivant le groupement symptomatique, bien d'autres diagnostics ont été envisagés : affections urinaires, cholécystites, hystérie, psychose gravido-puerpérale, tumeur cérébrale... Or les sanctions thérapeutiques qu'entraînent de telles erreurs sont souvent catastrophiques, car on connait le rôle néfaste dans l'évolution de la porphyrie de certains médicaments, particulièrement des barbituriques, et des interventions chirurgicales. A l'inverse d'ailleurs, la connaissance de la porphyrie ne doit pas faire perdre de vue que la malade peut présenter une autre affection associée, telle cette femme qui avait une grossesse abdominale dont les signes furent tout d'abord attribués à la prophyrie.

. Le retentissement de la grossesse sur la porphyrie aiguë intermittante a été très discuté et les conclusions des différents auteurs sont parfois divergentes. Nous avons montré cependant que la grossesse, en rompant un

équilibre déjà précaire chez une malade atteinte de porphyrie est susceptible par elle-même et non pas seulement par les prescriptions médicamenteuses qu'elle a pu entraîner de déclencher une poussée de l'affection jusque là latente. Ces poussées observées en cours de grossesse sont souvent particulièrement graves, et le taux de mortalité maternelle est de l'ordre de 50 %. Elles s'observent plus volontiers chez les primipares, principalement au début et à la fin de la gestation.

. La porphyrie d'autre part influence défavorablement la grossesse : S'il est discutable d'affirmer le rôle de cette affection dans l'apparition d'accidents pré-éclamptiques observés en fin de grossesse dans quatre observations, il est certain par contre que la fréquence des avortements spontanés est particulièrement élevée chez ces malades sans dépendre nécessairement de la gravité de la poussée. Le pronostic foetal apparait ainsi lourdement grevé, d'autant qu'on est parfois contraint devant l'état maternel d'interrompre prématurément la grossesse. Mais si le terme est suffisant, l'enfant nait vivant et normal. Il peut naturellement être porteur de la tare génétique responsable de la porphyrie.

. La conduite thérapeutique est délicate à codifier. Dans les premiers mois de la grossesse, l'avortement thérapeutique pourrait paraître légitime, mais sur sept cas où une telle intervention a été pratiquée, cas graves il est vrai, quatre fois l'évolution de la porphyrie s'est poursuivie défavorablement et s'est achevée par le décès de la malade. En fin de grossesse, si l'état maternel le nécessite, l'interruption de la gestation par césarienne parait légitime si le foetus a atteint un stade de viabilité suffisant,à cette occasion peut se discuter l'éventualité d'une ligature des trompes:c'est l'attitude que nous avons adoptée pour notre propre malade. Autrement, l'accouchement par les voies naturelles est possible et n'offre aucune particularité. Nous insisterons sur la nécessité de limiter au maximum les prescriptions thérapeutiques, en particulier au cours du travail, étant donné le rôle aggravant d'un grand nombre de médicaments. Il va de soit qu'au cours d'une anesthésie éventuelle, tout anesthésique barbiturique doit être proscrit.

Naturellement, le traitement général de la porphyrie conserve sa place et tout particulièrement le traitement préventif. Il parait souhaitable de déconseiller une nouvelle grossesse.

oOo

Vu, le Président de Thèse

Professeur LEPAGE

Vu, le Doyen de la Faculté

G. CORDIER

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

(Nous avons fait précéder d'un astérisque les publications qui traitent de l'association porphyrie et grossesse).

1 - ALAJOUANINE P., CASTAIGNE P., GADJOS A., et LEPERCQ G.

Un cas de porphyrie idiopathique avec paralysies. Bilan clinique dix mois après le début. Etude biochimique.
Rev. Neurol. 1950 - 82 n° 4 - p. 281-284.

2 - AULLAS

Contribution à l'étude clinique et thérapeutique des porphyries aiguës intermittentes.
Thèse Paris 1950.

3 - BARIETY M.,GADJOS A. , GADJOS-TOROK (Mme), THIBAULT Ph., et LEYMARIOS J.

Essai thérapeutique de la porphyrie aiguë idiopathique par l'A.M.P.
Presse Médicale - 1960 - 88 p. 895 - 907.

4 - BARNES H.D., NESER E.C., POPPER E.N.

Acuta porphyria in a Bantu mâle.
S. Afr. Méd. J. 34 April 1960 - p. 323.

5 - BERNARD H., GADJOS A., GADJOS-TOROK (Mme)

Porphyries. Etude clinique et biologique.
Ed. Baillère Paris 1958.

6 - BERNARD H., GADJOS A.

Porphyrie essentielle et porphyrinurie symtomatique.
Encyclopédie Médico-chirurgicale (Nutrition) 10534 C. 10.

7 - BEUREY J. et JEANDIDIER P.

Porphyries cutanées.
Encyclopédie Médico-chirurgicale (dermatologie) 12440 A 10 p. 2.

8 - BOLGERT M.,CANIVET J., LE SOURD M.

Les porphyries cutanées de l'adulte.
Sem. Hôp. Paris 1953 n° 32 - p. 1587-1607.

9 - BOLGERT M.

Les porphyries cutanées.
La revue du Praticien 1964 - XIV 22 p. 2795 - 2810.

10 - BOLGERT M.
Porphyrie cutanée de l'adulte.
L'oeuvre médicale 1963 n° 9 p. 59 - 75.

11 - BONDUELLE M.

La forme cyclique des polyradiculo-névrites des porphyries aiguës. Pronostic, séquelles.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 115 - 1964 n°13 p. 1115 - 1124.

12 - BONDUELLE M. , BOUYGUES P. PUECH H.

Les manifestations neurologiques de la porphyrie aiguë. La forme polynévritique à évolution cyclique. Remarques cliniques et pronostiques. A partir de 7 cas.
Presse Médicale 1957 - 65 - n° 10 p. 199-202.

13 - BOUDIN G. et PEPIN B.

Porphyrie idiopathique à former psychique.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1959 - 75 ,n° 12 et 13 - p. 416-419.

14 - BOUSSER J., GADJOS A., GADJOS-TOROK (Mme M.), LUMBROSO P., et NETTER A.

Porphyrie cutanée de l'adulte apparue après une anémie hémolytique à auto-anticorps.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 1963 - 114 n° 8 p. 665-671.

15 - * CADERAS de KERLEAU J., DURAND G., VIALA J.L., BALMES F.

Porphyrie et grossesse (à propos de 2 cas).
Bull. Féd. gyn. Obst. Franç. 14 - 54 - 7 1962.

16 - CAMPBELL J.A.

The pathology of south african genetic porphyria.
S. Afr. J. Lal. Clin. Méd 9 1963 p. 197 - 203.

17 - CANIVET J.

Données nouvelles sur la physio-pathogénie de la porphyrie aiguë.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 115 1964 13 p. 1107 - 1113.

18 - * CAPETANAKIS N., LEWIS G.C. pr., WENTZ W.B.

Acuta intermittent prophyria and pregnancy.
Am. J. of. Obst. and gyn. Nov 1964 - Vol. 90 p. 827 - 828.

19 - CARLON G., DE ANGELIS C.,

Contributo alla conoscenza metabolismo porfiricino.
Minerva Médica, Vol. 55 101 - Déc. 1964 p. 4066-4070.

20 -* CASERNO G.

Porfiria e gravidanza.
Ann.Ost. e gin. 10 - 1961 p. 891.

21 - CASTAIGNE P., CAMBIER J. BRUNET P. DEVOISE C.

Le test de charge au glycocolle au cours des porphyrie aiguës intermittentes.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 115 - 1964 13 p. 1145 - 1149.

22 -* COLEMAN R.R.

Acuta porphyria.
J. South Car. M.A. 44 1948 p. 117 121.

23 -* CORREL H.L. PETERS B.J. and MURPHY F.D.

Porphyria. Report of 2 cases.
Urol. and Cut. Rev. 46 - 1942 p. 341

24 -* DEAN G.

Porphyria, a familial disease : its diagnosis and treatment.
South Afr. Med. J. Vol. 30 n° 16 1956 p. 377-381.

25 -* DEAN G.

Porphyria.
Brit. Méd. J. 2 Déc. 1953 p. 1291 - 1294.

26 -* DEAN G. and BARNES H.D.

Inheritance of porphyria.
Brit. Med J. 2 1955 p. 89 - 94.

27 - DEGOS R.

Porphyries cutanées. Dermatologie.
Coll. Med. chir. Flammarion p. 393.

28 - DELAY J. DENIKER P. , COIFFU B., JOUSSELIN D.

Porphyrie aigue intermittente et troubles mentaux.
Ann. Méd. Psych. 1961 - 119 p. 120-124.

29 -* DOBIN N.B., and HINES C.R.

Porphyria quaterly
Bull. Northwertem Uni. Méd. School - 31 1957 p. 202-207.

30 - DURON B.

Contribution à l'étude de la porphyrie intermittente.
Thèse Marseille 1962.

31 -* DURST J.B., and KREMBS A.,

Porphyria and pregnancy.
J.A.M.A. 1956 160 p. 165-168.

32 - EALES L.

Porphyria as seen in Capetoum. A survey of 250 patients in some recent studies.
S. fr , J. Lab. clin. Med. 9 1963 p. 162 - 176.

33 - *EPPLE (Von Horst)

Acute intermittierende porphyrie und gravidität. Gebustsl. Frauenh. Juil. 1959 19 - 7 - p. 605 - 613.

34 - FISHER H. et SCHWERDTEL V.

Zur kenntis der naturlichen porphyrine; über porphyrine in pflanzen.
Ztschr. F. physid. chem. 159 1926 p. 120-132.

35 - *FREEDMAN A, YEAGLEY J.D., and BROOKS J.B.

Acute porphyria with improvemant during and following quegnacy.
Am. Int. Med. 1952. 36 - 4 p. 1111 - 1120.

36 - *FRIEDMAN M. and BEARD R.W.

Acute intermittent porphyria complicated by a secondary abdominal pregnancy.
Brith. Med. J. 1963 n° 5352 p. 298.

37 - GADJOS A.

La porphyrie, in "Traité de Médecine ".
Masson Edit. Paris 1949 - 9 p. 777.

38 - GADJOS A.

Données récentes concernant la biosynthèse des porphyrines et les porphyries.
Presse médicale 1963 - 71 - n° 24 p. 1229 - 1232.

39 - GADJOS A.

Résumé de la conférence internationale sur les porphyries de Capetown.
Sept. 1963. Presse Médicale 1963 - 71 n° 54 p. 2659.

40 - GADJOS A., GADJOS-TOROK (Mme M.), MANTZ I.M. et SCHIRARDIN H.

Protoporphyria érythropoïetique. Traitement par l'inosine.
Presse Médicale 1965 73; n° 3 p. 119.

41 - GADJOS A. et GADJOS - TOROK (Mme M.).

Le traitement des porphyries humaines et expérimentales par l'acide adénosine 5 monophosphorique.
Thérapie 1962 - 17 p. 233.

42 - GARCIN R.

Porphyries aiguës.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 115 - 1964 n° 13 p. 1089 - 1105.

43 - GARCIN R. et LAPRESLE J.

Manifestations nerveuses des porphyries.
Sem. Hôp. Paris 1950 - 26 n° 65 p. 3404 - 3422.

44 - GODLEWSKI S.

Les accidents nerveux de la porphyrie idiopathique.
Presse médicale 1963 - 71 - n° 51 p. 2447 - 2449.

45 - GOLDBERG A., and RIMINGTON C.

Diseases of porphyria metabolism.
Charles C. Thomas. Springfield (U.S.A.) 1962.

46 - *GOULD S., ALLISON H.M., BELLEW L.M.

Acute porphyria complicated by pregnancy.
Obst. Gyn. 1961 - 17 p. 109.

47 - GOULON M. , MARGAIRAZ A., NOUAILLAT F.

Réanimation et valeur des traitements récents des porphyries aiguës.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 115 - 1964 n° 13 p. 1135-1143.

48 - GRACIANSKY (P. de) et BOULLE J.

Porphyries.
Atlas de Dermatologie.

49 - GUNTHER H.

Die Hämato-porphyrie.
Deutsh. Arch. F. Klin Méd. 105 - 1911 p. 89 - 146.

50 - HIRSON

Progposis of acute porphyria.
Brit. Méd. J. 1 1953 - p. 1372.

51 - *HUGUES R.T

Acute porphyria in pregnancy.
Lancet - Fév. 1957 - 272 - 6963 p. 301 - 303.

52 - IBER F.L., TAXAY E. NASSAU K. and PLOUGH I.C.

Porphyrin excétion and hemoglobin synthesis in case of acute intermittent porphyria.
New-England J. Med. 255. Jul 1956 p. 86-88.

53 - *JAMES G.W., RUDOLPH S.G., and ABBOT D. jr.

Delta - aminolevulinic acid, porphobilinogen and porphyrin excretion througout pregnancy in a patient with acute intermittent porphyria with " passive porphyria " in the infant.
Journ. of lab. and Clin. Méd. 1961 - Vol? 58 n° 3 p. 437 - 444.

54 - *KEHOE E.L., NEWMAN S., and CHANDLER B.F.

Acute porphyria.
U.S. armed. forces Méd. J. 4 1953 p. 1119 - 1127.

55 - *KENCH J.C., LANGLEY G.A. , WILKINSON J.E.

Biochemical and pathological studies of congenital porphyria.
Quater. by J. of Méd 22 1953 p. 285 - 294.

56 - *KURT W.

Uber einer fall von alenter porphyrinurie in Wochenbett.
Schweiz Méd. Wsch. Janv. 1939 69 - 4 - p. 73 - 74.

57 - LABADIE P.

Porphyrines, porphyrinurie et " porphyries ".
Revue du Praticien - ler Janvier 1965 XV n° 1 p. 69 - 83.

58 - LACOMME M. , LE LORIER G. et BARRIER J.

Porphyrie aiguë intermittente et absorption d'apiol.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 6 - 1954 p. 278 - 281 - (La même observation dans " La médecine " 35, n°°7 p. 25-28, sous le titre : Sur les suites d'une tentative d'avortement ; une cause d'erreur diagnostique : La porphyrie aiguë intermittente.

59 - LAPRESLE J.

La porphyrie aiguë intermittente.
Etude anatomo-clinique -
Thèse Paris 1950.

60 - LAPRESLE J.

Neuropathologie de la porphyrie aiguë intermittente.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 115 - 1964 - 13 p. 1125 - 1134.

61 - LEONARD J.M.

Porphyrie et Anesthésie -
Anesth. Analg. Réan. 21 - 2 - 1964 p. 303 - 308.

62 - LEPINE J.

La porphyrie cutanée de l'adulte - A propos de 24 observations.
Thèse Paris 1955.

63 - LEPINSKI F.F.

Porphyria as a problem in anesthésia.
Canad. Anesth. Soc. 10 mai 1963 p. 286-296.

64 - LEVRAT M., TISSOT A., MOULINIER B. et PEPE R.

Remarques cliniques et thérapeutiques à propos d'un cas de porphyrie aiguë. Action favorable de l'A.M.P.
Lyon Méd. 1963 210 p. 37-47.

65 - *LINAS S., SOLOMON M.L., FIGGE F.H.J.

Chronic prophyria complicated by pregnancy.
S.A.M.A. 1947 - 133 p. 105-107.

66 - LINQUETTE M., RABACHE R., MARTIN H.J., FOSSATI P.

Porphyrie aiguë intermittente de l'adulte. Action remarquable de la chlorpromazine. Etude électro-encéphalographique.
Lille Médical 2 - 1957 p. 270-274.

67 - *LITTLE N. and PALMER H.

Acute porphyria.
New-Zealan M. J. 47 - 1948 p. 461 - 471.

68 - *MAASE G.

Uber das anfstreten von skatolfarlstoffen ün horn kei akuter héma-to-porphyrie.
Zeits für Klin. Méd. 99 1924 p. 270-285.

69 - *MARKETTO D.L. jr, GREADY T.G.

Acute intermittent porphyria in pregnancy. Report of a case.
Obst. and Gyn. 21-4 1963,p. 491.

70 - *MARKOVITZ M.

Acute intermittent prophyria. A report of five cases and a reniew of the litérature.
Am. Int. Med. 41 - 1954 p. 1170 - 1186.

71 - MAUZERALL D., and GRANICK S.

Ihe occurence and détermination of delta amino-lévulinic acid and porphobilinogène in urine.
J. Biol. Chem. 1956 219 p. 435 - 446.

72 - *MAZZA V, CRAVARIO A., FIORINA L., PRATO V.

Rapporti ed interferrenza tra porfiria e gravidanza.
Minerva Medica Vol. 55 99 1964 p. 3967-3972.

73 - MELBY J.C., STREET J.P., and WAPSON C.J.

Chlorpromazine in the treatment of porphyria.
J.A.M.A. 162 1956 p. 174.

74 - *MEYER H. , NADLER S.B., BLOCK T.

Acute porphyria and pregnancy .
Obst. and Gyn. 214 1954.

75 - MOLLARET P., BASTIN R., GOULON M., POCIDALO J.J., RAPIN M., LAPLANE D.

La forme respiratoire de la porphyrie aiguë, à propos d'un cas avec quadriplégie et accidents asphyxiques graves.
Rev. Neurol. 1956 95 n° 1 p. 3 - 19.

76 - *MORAES (A de)

Porfiricas e gravidez.
Anaïs Basl. de gène 46.6. 1958 p. 335 - 340.

77 - NAYRAC P., GRAUX P., FOURLINNIE J.C., PETIT H.

A propos de deux cas de porphyrie, dont une forme mixte déclenchée par l'association oestradiol-progestérone.
Lille Médical. D 9 n° 8 1964 p. 704-710.

78 - *NEILSON D.R. and NEILSON R.P.

Porphyria complicated by pregnancy.
West Jour. of surg. 66 1958 p. 133-149.

79 - *NESBITT S.

Acute porphyria.
J.A.M.A. 124 - 1944 p. 286-294.

80 - *O'DWYER J.P.

Acute intermittent porphyria complicating pregnancy.
J. obs Gyn. Brit. Emp. 1955 62 n° 3 p. 437-440.

81 - *PALMER H.W.

A case of idiopathic. Hematoporphyria with acute ascending paralysis
Ann.Int. Med n° 13 1940 p. 1500-1508.

82 - *PETERS H.A., WOODS S., EICHMAN P.L., REESSE H.H.

Ihe treatment of acute porphyria with chelaping agents; a report of 21 cases.
Ann. Int. Med 47 1957 p. 889.

83 - *PETRIE J.J., and MOONEY J.P.

Porphyria with the complication of pregnancy.
Am. J. Obst. and Gyn. Vol. 83 n°2 1963 p. 264-268.

84 - *PIGEAUD H. PRAEGER S. et NEUMAN E.

Une observation de grossesse chez une femme atteinte de porp' yrie aiguë.
Bull. Féd. Soc. gyn. Obst. 1960 12-1- p. 73-74.

85 - PUECH H.

Contribution à l'étude clinique des formes neurologiques de la porphyrie aiguë intermittente. A propos de 7 observations.
Thèse Paris 1956.

86 *-RAWLINGS E.E.

Porphyria and pregnancy.
Brit. Méd. J. 1950 - 11 p. 549.

87 -*REIDENBERG L. and FARBER H.I.

Acute intermittent porphyria complicated by pregnancy.
Am. J. Obst. Gyn. 1955 69 n° 4 p. 879 - 881.

88 - RIMINGTON C.

Hxme and porphyrins in heath and disease.
Acta Méd. Scand. 143 - 1952 p. 161-196

89 - RIMINGTON C.

Neurological disorders in porphyria
VIIème Intern. congress. of Neurol. Roma 10-15 Sept. 1961.
Excerpta Médica n° 39 1961 p. 4-6.

90 -*ROBERT D'ESHOUGUES J., SMADJA A., BENSAÏD J., BIANCHI G., ENGEL (Mme A.M.)

Porphyrie aiguë intermittente à forme convulsive.
Algérie médical . Vol. 66 n° 6 1962 p. 655 - 663.

91 - SAHUQUET A.

Porphyrie et spécificité chimique.
A propos des cas publiés de 1950 à 1960.
Thèse Bordeaux 1960.

92 -* TRICOMI V. et BAUM H.

Acute intermittent porphyria and pregnancy.
Obst. and Gyn. Surv. 1958 13 p. 307 - 318.

93 -* VANNOTTI A.

Porphyrins.Their biological and chemical importance (translated by Rimington) Ed. Hilger and Waths London 1954.

94 - VANNOTTI A, CULLIPI B.

Biosynthèse des porphyrines dans les leucocytes huamins.
Schweiz Med. Wsh - 90 - 1960 p. 955-958.

95 -* VINE S., SHAFFER H.M., PAULEY G. and MARGOLIS E.J.

A review of the relationship between pregnancy and porphyria and presentation of a case.
Am. J. of. Int. Méd. 47 - 4 - Oct. 1957 p. 834 - 840.

96 -* WALDENSTRÖM J.

Studen über porphyrias.
Acta Med Scand. Suppl. 82 1937.

97 - WALDENSTROM J.

Ihe porphyrias as inborn errors of metabolism.
Am. J. Méd. 22 - 1957. p. 758.

98 - *WATSON C.J.

Porphyria (in diseases of métabolism)
Ed. Duncan and Saunders Philadelphia 1952.

99 - WATSON C.J. et SCHWARTZ S.

A simple test for urinary porphybilinogen. Proc. Soc. Exper. Biol. Med 1941 47 p. 393 - 394.

100 - *WEISS H.

Zur Kenninis der porphyrinkraukheiten.
Seutshe Arch. Klin. Med. 149 1925 p. 255.

101 - WELLAND F.M., HELLMAN E.S., COLLINS A., HUNTER G.W., TSCHUDY D.L.

Factors affecting the excrétion of porphyrin precursors by patients with acute intermittent porphyria. Ihe effet of diet. Ihe effet of éthinyl-oestradiol - Metabolism.
1964 - 13 - n° 3 p. 232.

102 - *WHITTAKER S.R.F. and WHITEHEAD P.P.,

Acute and latent porphyria.
Lancet 270 - 1956 p. 547 - 551.

103 - *WOODY N.C.

Porphyrinuria. Feport of an unuasnal case.
Pediatrics 4 - 47 - 1949.

104 - * ZILLIAKUS H. and KALHIO H.

Acute intermittent prophyria and pregnancy.
Acta Ost. gyn. Scand. XVI, 4, 1962 p. 316 - 320.

oOo

TABLE DES MATIERES

	Pages
- Introduction	1
- Historique	3
- Nature chimique, biosynthèse et principales propriétés physiques des porphyrines	5
- Définition et classification des porphyries	11
- Les porphyries érythropoïétiques	13
- Les porphyries hépatiques	16
- porphyrie cutanée de l'adulte	16
- porphyrie aiguë intermittente	20
- Forme mixte et variegata	33
- Observation	35
- Commentaires	43
- Problèmes diagnostiques posées par l'association prophyrie aiguë intermittente et grossesse	44
- Retentissement de la grossesse sur la porphyrie aiguë intermittente	51
- Retentissement de la porphyrie aiguë intermittente sur la grosesse et sur le foetus	59
- Problèmes thérapeutiques soulevés par l'association porphyrie aiguë intermittente et grossesse	66
- Tableau récapitulatif des cas d'association porphyrie et grossesse.	72
- Conclusion	75
- Bibliographie	I

oOo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90